

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) SEJAK
MASA PRAKONSEPSI TERHADAP KADAR MDA
(*MALONDIALDEHYDE*) DAN KORTISOL PADA IBU HAMIL DENGAN
LUARAN KEHAMILAN DI KABUPATEN TAKALAR**

**THE EFFECT OF MORINGA LEAF EXTRACT SINCE
PERICONCEPTIONAL PERIOD ON MDA (*MALONDIALDEHYDE*) AND
CORTISOL LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH PREGNANCY
OUTCOMES IN TAKALAR DISTRICT**

RAHMA

K013181032



**PROGRAM DOKTOR ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

PENGARUH EKSTRAK DAUN KELOR SEJAK MASA PRAKONSEPSI TERHADAP KADAR MDA (MALONDIALDEHYDE) DAN KORTISOL PADA IBU HAMIL DENGAN LUARAN KEHAMILAN DI KABUPATEN TAKALAR

Disusun dan diajukan oleh

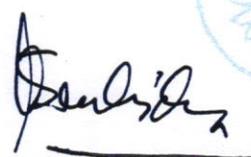
RAHMA
Nomor Pokok K013181032

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 12 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,



Prof. dr. Vehi Hadju, M.Sc., Ph.D
Promotor



Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M.Kes
Ko-Promotor



Prof. Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes, M.Med.Ed
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat
Universitas Hasanuddin,

Ketua Program Studi Doktor (S3)
Ilmu Kesehatan Masyarakat



Prof. Sukri Palutturi, SKM, M.Kes, M.Sc.PH., Ph.D



Prof. Dr. Aminuddin Syam, SKM, M.Kes, M.Med.Ed

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **R a h m a**
NIM : K013181032
Program Studi : Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan disertasi yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan disertasi.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juni 2023

Yang Menyatakan,



R a h m a

PRAKATA

Puji Syukur senantiasa dipanjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wata'ala atas limpahan rahmat, taufiq serta hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi dengan judul Pengaruh Intervensi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera*) Sejak Masa Prakonsepsi Terhadap Kadar Mda (Malondialdehyde) Dan Kortisol Pada Ibu Hamil Dengan Luan Kehamilan Di Kabupaten Takalar.

Penyusunan disertasi merupakan bagian persyaratan untuk mendapatkan gelar Doktor Kesehatan Masyarakat pada Program Studi Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini secara tulus penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada semua pihak, terutama kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar di Program Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat, fakultas Kesehatan Masyarakat.
2. Prof. Dr. Sukri Palluturi, SKM.,M.Med.Ed, Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat sekaligus penguji beserta staf yang telah memberikan ijin dan dukungan demi terlaksanakannya penelitian dalam rangka penulisan disertasi ini.

3. Prof. Dr. Aminuddin Syam, SKM.,M.Med.Ed, Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat sekaligus co-promotor 2 yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.
4. Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc., Ph.D, selaku Promotor dan Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M. Kes selaku co-promotor 1 yang dengan tulus dan ikhlas meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan sehingga disertasi ini bisa di selesaikan.
5. Prof. Dr. Sri Sumarmi, SKM, M.Si selaku penguji Eksternal, Prof. Dr. Ridwan Amiruddin, SKM, M.Kes, M.Sc.PH, Prof. Dr. A. Ummu Salmah, SKM, M.Sc dan Dr. dr. Masyita Muis, M.Sc selaku penguji Internal yang telah banyak memberikan masukan sehingga disertasi ini bisa diselesaikan dengan baik.
6. Seluruh dosen pengajar S3 Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
7. Dinas Kesehatan Kabupaten Takalar yang telah memberikan izin dalam pengambilan data penelitian.
8. Saudara seperjuangan Dr. dr. Haerani Harun, M.Kes, Sp.PK, Dr. dr. Miranti, M.Kes, Dr. dr. Rosa Dwi Wahyuni, M.Kes, Sp.PK, dr. Abdul Faris, Sp.OG(K), Dr. dr. Christian Lopo, Sp.THT, Dr. Abdul Farid Lewa, M.Kes, Dr. Rahayu Nurul Reski, S.Si serta yang turut membantu, bidan

kasturi, analis Sahriani serta kepada seluruh enumerator yang telah membantu dalam penyelesaian proses dan tahapan penelitian.

9. Staff Administrasi Prodi S3 ibu Irma Suryani dan Syamsiah Malik serta rekan-rekan mahasiswa Pascasarjana S3 Ilmu Kesehatan Masyarakat Angkatan 2018 atas segala kerjasama dan partisipasi yang diberikan serta memberikan dukungan dan saran yang bermanfaat bagi penulis.
10. Suami, Orang tua, anak dan seluruh keluarga yang telah memberikan sumbangsih moril dan materi dalam menyelesaikan pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada orang tua saya tercinta, ayahanda H. Abdul Rahim, Ibunda Hj. Matahari (almh), suami tercinta AKP Asse, S.H, anak-anak tersayang Muhammad Alif Hafiih, Muhammad Zehan Dhiarurrahman, Muhammad Hanan Al Barra, kakak tercinta Hj. Musdalifa, SE, sejawat senior dr. Suldiah, Sp.A, teman sejawat dr. Stephany R. Wulan, Sp.A, dr. Munawarah serta semua keluarga sahabat dan kerabat yang telah mendukung sepenuhnya atas pengertian, kesabaran, dukungan doa dan cinta kasih yang tidak ternilai serta memberi dukungan moril dalam menjalankan studi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan disertasi ini tidaklah sempurna, oleh karena itu kritik dan saran penulis sangat perlukan. Mudah-mudahan disertasi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu, khususnya dalam bidang pembelajaran dan penilaian.

Akhir kata semoga semua bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak menjadi amal kebaikan dan mendapat imbalan yang setimpal dari Allah SWT. Amin.

Makassar, Juni 2023

Penyusun

RAHMA

ABSTRAK

RAHMA. *Pengaruh Intervensi Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleifera) Sejak Masa Prakonsepsi Terhadap Kadar MDA (Malondialdehyde) dan Kortisol pada Ibu Hamil dengan Luaran Kehamilan di Kabupaten Takalar.* (Dibimbing oleh Veni Hadju, A.Arsunan Arsin, Aminuddin Syam)

Stres pada ibu hamil berhubungan dengan luaran kehamilan yang buruk. *Moringa oleifera* merupakan tanaman lokal yang dapat mencegah stres pada ibu hamil dan memperbaiki luaran kehamilan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek dari suplementasi ekstrak daun kelor terhadap pencegahan stres pada ibu hamil dan luaran kehamilan yang buruk.

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain penelitian kohort prospektif. Subyek penelitian adalah ibu hamil trimester III yang terdiri dari kelompok kontrol yang hanya mendapat IFA (n=30) dan kelompok yang mendapat ekstrak daun kelor dan IFA (n = 26). Kadar *Malondialdehyde* (MDA), Kortisol, *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS), berat badan lahir (BBL) dan panjang badan lahir (PBL) dianalisis dengan uji Chi-Square dan dihitung nilai *Relative Risk* (RR).

Hasil analisis menunjukkan bahwa ibu hamil yang mendapat ekstrak daun kelor memiliki risiko yang lebih rendah dengan kadar MDA tinggi ($\geq 49,1$ nmol/ml), kortisol tinggi (≥ 87 nmol/ml), BBL < 2500 gram dan PBL < 48 cm dibandingkan dengan ibu hamil yang hanya mendapat IFA meskipun tidak berbeda secara signifikan ($p>0,05$). Ibu hamil yang memiliki kadar MDA dan kortisol tinggi berisiko lebih besar memiliki bayi dengan BBL < 2500 gram dan PBL < 48 cm. Ekstrak daun kelor memiliki efek protektif terhadap stres oksidatif, stres psikologik dan luaran kehamilan yang buruk. Direkomendasikan suplementasi ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi untuk memperbaiki luaran kehamilan.

Kata kunci: MDA, Kortisol, *Moringa Oleifera*, Luaran Kehamilan, Prakonsepsi



ABSTRACT

RAHMA. *Effect of Moringa Leaf Extract Intervention (Moringa oleifera) since Preconception Period on MDA (Malondialdehyde) and Cortisol Levels in Pregnant Women with Pregnancy Outcomes in Takalar District.* (Supervised by **Veni Hadju, A. Arsunan Arsin, Aminuddin Syam**)

Stress in pregnant women is associated with poor pregnancy outcomes. *Moringa oleifera* is a local plant that can prevent stress in pregnant women and improve pregnancy outcomes. This study aims to see the effect of Moringa leaf extract supplementation on stress prevention in pregnant women and poor pregnancy outcomes.

This study was an observational study with a prospective cohort research design. The subjects of the study were third trimester pregnant women consisting of a control group that only received IFA (n = 30) and a group that received Moringa leaf extract and IFA (n = 26). Malondialdehyde (MDA), Cortisol, Depression Anxiety Stress Scale (DASS), birth weight (BW) and birth length (BL) were analyzed by Chi-Square test and *Relative Risk* (RR) value was calculated.

The study results showed that pregnant women who received Moringa leaf extract had a lower risk with high MDA levels (≥ 49.1 nmol / ml), high cortisol (≥ 87 nmol / ml), BBL < 2500 grams and PBL < 48 cm compared to pregnant women who only got IFA although not significantly different ($p > 0.05$). Pregnant women who have high levels of MDA and cortisol are at greater risk of having babies with BW < 2500 grams and BL < 48 cm. Moringa leaf extract has a protective effect against oxidative stress, psychological stress and poor pregnancy outcomes. Moringa leaf extract supplementation is recommended since preconception to improve pregnancy outcomes.

Keywords: MDA, Cortisol, Moringa Oleifera, Pregnancy Outcomes, Preconception



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	10
C. Tujuan Penelitian.....	10
1. Tujuan Umum	10
2. Tujuan Khusus.....	11
D. Manfaat Penelitian.....	11
1. Manfaat Ilmiah	11
2. Manfaat Aplikatif	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	13
A. Tinjauan Umum Tentang Prakonsepsi	13

1. Definisi	14
2. Kebutuhan dan Suplementasi Gizi Wanita Prakonsepsi	15
3. Makronutrien	17
4. Mikronutrien	18
5. Intervensi Gizi Prakonsepsi dan Luaran Kehamilan	25
B. Tinjauan Umum Tentang Stres Oksidatif pada Ibu Hamil	36
1. Patofisiologi Radikal Bebas	36
2. Mekanisme Pertahanan Antioksidan	38
3. Stres Oksidatif dalam Kehamilan	39
4. Malondialdehid (MDA) sebagai Biomarker Stres Oksidatif	43
5. Stres Oksidatif dan Luaran Kehamilan	47
C. Stres pada Ibu Hamil	59
1. Definisi Stres dalam Kehamilan	59
2. Respon Hormonal Stres pada Ibu Hamil	60
3. Efek Stres Ibu Hamil Terhadap Luaran Kehamilan	65
D. Intervensi Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) pada Ibu Hamil	75
1. Komposisi Nutrisi Kelor	75
2. Manfaat Kelor	77
3. Efek Anti-inflamasi	78
4. Efek Antioksidan	79
5. Efek Antimikroba	79

6. Efek Antikanker	80
7. Efek Anti Hiperglikemik.....	81
8. Intervensi Kelor dan Stres pada Ibu Hamil.....	81
9. Intervensi Kelor dan Luaran Kehamilan	86
E. Kerangka Teori.....	95
F. Kerangka Konsep.....	96
G. Hipotesis Penelitian.....	97
H. Definisi Operasional dan Cara Pengukuran Variabel	98
BAB III METODE PENELITIAN	100
A. Desain Penelitian	100
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	100
C. Populasi dan Sampel Penelitian	102
1. Populasi	102
2. Sampel.....	102
3. Instrumen dan Prosedur Penelitian	105
4. Prosedur Penelitian.....	106
D. Alur Penelitian	108
E. Metode Analisis	109
1. Analisis univariat	109
2. Analisis bivariat.....	109
3. Analisis multivariat	110
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	111
A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian	111

B. Hasil Penelitian.....	113
1. Analisis Univariat	113
2. Analisis Bivariat	115
C. Pembahasan	137
1. Pengaruh intervensi IFA + Kelor terhadap kadar MDA Ibu Hamil.....	137
2. Pengaruh intervensi IFA+Kelor terhadap kadar Kortisol Ibu Hamil.....	142
3. Pengaruh intervensi IFA+Kelor terhadap nilai DASS pada Ibu Hamil.....	144
4. Pengaruh intervensi IFA+Kelor terhadap Berat Badan Lahir	147
5. Pengaruh intervensi IFA+Kelor terhadap Panjang Badan Lahir.....	149
6. Keunggulan suplementasi <i>Moringa oleifera</i> sejak masa prakonsepsi	150
7. Pengaruh MDA terhadap luaran kehamilan	152
8. Pengaruh kortisol terhadap luaran kehamilan	156
D. Keterbatasan Penelitian	160
E. Kebaruan Studi (NOVELLTY)	160
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	161
A. Kesimpulan	161
B. Saran	162
DAFTAR PUSTAKA.....	163
LAMPIRAN	173

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Defisiensi nutrisi yang paling sering pada remaja perempuan dan wanita hamil yang memerlukan suplementasi	17
Tabel 2	Intervensi Gizi Wanita Prakonsepsi dan Luar Kehamilan.....	31
Tabel 3	Stres Oksidatif dan Luar Kehamilan.....	53
Tabel 4	Stres, Kadar Kortisol dan Luar Kehamilan	70
Tabel 5	Kandungan Makronutrien Daun, Polong dan Biji Kelor.	76
Tabel 6	Kandungan Mikronutrien Daun, Polong dan Biji Kelor..	77
Tabel 7	Intervensi Daun Kelor, Stres Oksidatif, Kadar Kortisol dan Luar Kehamilan	89
Tabel 8	Definisi operasional dan cara pengukuran variabel	98
Tabel 9	Karakteristik Responden	115
Tabel 10	Perbandingan kadar MDA, Kortisol, DASS, BBL dan PBL pada Kelompok IFA dan IFA+Kelor di Kabupaten Takalar Tahun 2022	117
Tabel 11	Analisis Risiko Relatif Ekstrak Daun Kelor dan IFA dengan Kadar MDA Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022	122
Tabel 12	Analisis Risiko Relatif IFA dengan Kadar MDA Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022.....	122
Tabel 13	Analisis Risiko Relatif Ekstrak Daun Kelor dan IFA dengan Kadar Kortisol Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022	123
Tabel 14	Analisis Risiko Relatif IFA dengan Kadar Kortisol Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022.....	123
Tabel 15	Analisis Risiko Relatif Ekstrak Daun Kelor dan IFA dengan DASS Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022.....	124

Tabel 16.	Analisis Risiko Relatif Ekstrak Daun Kelor dan IFA dengan BBL Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022.....	125
Tabel 17.	Analisis Risiko Relatif Ekstrak Daun Kelor dan IFA dengan BBL Ibu Hamil di Kabupaten Takalar Tahun 2022.....	125
Tabel 18.	Perbandingan Rata-Rata Kadar MDA, Kortisol dan DASS saat Hamil terhadap BBL Bayi di Kabupaten Takalar tahun 2022	126
Tabel 19.	Analisis Risiko Relatif Kadar MDA, Kortisol dan DASS saat Hamil dengan BBL Bayi di Kabupaten Takalar tahun 2022.....	131
Tabel 20.	Perbandingan Rata-Rata Kadar MDA, Kortisol dan DASS saat Hamil terhadap PBL Bayi di Kabupaten Takalar tahun 2022.....	132
Tabel 21.	Analisis Risiko Relatif Kadar MDA, Kortisol dan DASS saat Hamil dengan PBL Bayi di Kabupaten Takalar tahun 2022.....	137

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Jalur produksi ROS dan sistem antioksidan enzimatik	38
Gambar 2	Pengaruh polusi lingkungan dan gaya hidup yang tidak sehat terhadap stres oksidatif	43
Gambar 3.	Aksis HPA dalam kehamilan	62
Gambar 4	Wilayah Kecamatan di Kabupaten Takalar.....	101
Gambar 5.	Distribusi data kadar MDA pada kelompok IFA dan kelompok IFA + ekstrak daun kelor di Kabupaten Takalar, 2022	118
Gambar 6.	Distribusi data kadar Kortisol pada kelompok IFA dan kelompok IFA + ekstrak daun kelor di Kabupaten Takalar, 2022	119
Gambar 7.	Distribusi data nilai DASS pada kelompok IFA dan kelompok IFA + ekstrak daun kelor di Kabupaten Takalar, 2022	119
Gambar 8.	Distribusi data BBL pada kelompok IFA dan kelompok IFA + ekstrak daun kelor di Kabupaten Takalar, 2022 ..	120
Gambar 9.	Distribusi data PBL pada kelompok IFA dan kelompok IFA + ekstrak daun kelor di Kabupaten Takalar, 2022 ..	121
Gambar 10.	Distribusi data kadar MDA pada kelompok BBLR dan kelompok BBL normal di Kabupaten Takalar, 2022	127
Gambar 11.	Distribusi data kadar Kortisol pada kelompok BBLR dan kelompok BBL normal di Kabupaten Takalar, 2022	128
Gambar 12.	Distribusi data DASS pada kelompok BBLR dan kelompok BBL normal di Kabupaten Takalar, 2022	129
Gambar 13.	Distribusi data kadar MDA pada kelompok PBL pendek dan kelompok PBL normal di Kabupaten Takalar, 2022	133
Gambar 14.	Distribusi data kadar Kortisol pada kelompok PBL pendek dan kelompok PBL normal di Kabupaten Takalar, 2022	134
Gambar 15.	Distribusi data DASS pada kelompok PBL pendek dan kelompok PBL normal di Kabupaten Takalar, 2022	135

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Inform Consent	178
Lampiran 2.	Kuesioner Depression Anxiety Stress Scale (DASS 42)	179
Lampiran 3.	SOP Pengambilan Darah Vena dan Saliva	182
Lampiran 4.	Rekomendasi Etik	183
Lampiran 5.	Food Recall	184
Lampiran 6.	Hasil Olah Data	187
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian	203

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropin-Releasing Hormone</i>
ALE	: <i>Advance lipoxidation end products</i>
ANC	: <i>Antenatal Care</i>
BBL	: Berat Badan Lahir
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
CDC	: <i>Center for Disease Control</i>
CO	: Karbon Monoksida
CO ₂	: Karbon Dioksida
CRH	: <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DASS	: <i>Depression Anxiety Stress Scale</i>
DINKES	: Dinas Kesehatan
DNA	: Deoksiribonukleat
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GPx	: <i>Gluthation Peroxldase</i>
GSH	: <i>Gluthation</i>
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroksida
HIF	: <i>Hypoxia- inducible factors</i>
HNE	: <i>Hydroxynonenal</i>
HPA	: <i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
HPLC	: <i>High Performace Liquid Chromatography</i>
HSD11B2	: <i>11-β-hydroxysteroid dehydrogenase 2</i>
IFA	: <i>Iron Folic Acid</i>
IFN-γ	: Interferon gamma

IUGR	: <i>Intra Uterine Growth Restriction</i>
KEK	: Kekurangan Energi Kronik
KMK	: Kecil Masa Kehamilan
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MMN	: <i>Multiple Micronutrient</i>
MO	: <i>Moringa oleifera</i>
MOL	: Moringa oleifera leaf
NADPH-Oxidase	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor kB</i>
NO	: Nitrit Oksida
NO ₂	: Nitrogen Dioksida
NSAID	: <i>Non-steroid anti-inflammatory</i>
O ₂ ⁻	: <i>Superoxyde</i>
O ₃	: Ozon
OH ⁻	: Hidroksil
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
Ox-LDL	: <i>Oxidized Low-Density Lipoproteins</i>
PBL	: Panjang Badan Lahir
PJT	: Perkembangan Janin Terhambat
PrCarb	: <i>Protein Carbonyl</i>
PROM	: <i>Premature Rupture of Membranes</i>
PUFAs	: <i>Fatty Acids Polyunsaturated</i>
RCT	: <i>Randomized Control Trial</i>
RDA	: <i>Recommended Daily Allowance</i>

RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SO ₂	: Sulfur Dioksida
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric-reactive substance</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kematian perinatal masih merupakan salah satu permasalahan utama dalam kesehatan masyarakat di negara-negara berpenghasilan rendah-menengah. Kematian perinatal merupakan penyumbang tertinggi dari angka kematian bayi. Secara global, jumlah kematian perinatal menurun dari 5,7 juta di tahun 2000 menjadi 4,1 juta di tahun 2015. Namun, 95 % dari kematian perinatal terjadi di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia (Ghimire *et al.*, 2018).

Penyebab kematian pada periode perinatal dapat disebabkan oleh adanya luaran kehamilan yang buruk, persalinan macet dan komplikasi dan infeksi pada kehamilan. Kelahiran prematur merupakan salah satu bentuk luaran kehamilan yang buruk dengan insidens 5-10 % dari seluruh kelahiran yang meningkatkan mortalitas dan morbiditas bayi. Selain kelahiran prematur, IUGR (*Intra Uterine Growth Restriction*) bayi berat lahir rendah (BBLR) dan panjang lahir pendek juga merupakan luaran kehamilan yang buruk akibat komplikasi kehamilan (Ghimire *et al.*, 2018)(Weber *et al.*, 2014)(Wang *et al.*, 2016).

Berdasarkan data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018 prevalensi BBLR di Indonesia adalah 6,2% dan jumlah balita yang menderita stunting masih cukup tinggi sebesar 30,8% dibandingkan dengan prevalensi di seluruh dunia berdasarkan WHO sebesar 22%.

Untuk provinsi Sulawesi Selatan, jumlah kasus BBLR pada tahun 2018 lebih tinggi dari data nasional yaitu sebesar 7,1% dan begitupun jumlah balita pendek sebesar 35,6%. Kabupaten Takalar merupakan salah satu Kabupaten di Sulawesi Selatan yang mengalami peningkatan prevalensi stunting pada tahun 2018 yaitu sebesar 44,2% yang jauh di atas prevalensi nasional. Selain itu, berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Takalar, jumlah kasus BBLR juga mengalami peningkatan dari 172 kasus BBLR di tahun 2015 menjadi 225 kasus BBLR di tahun 2019. (Dinkes, 2015; RISKESDAS, 2018).

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk melihat faktor-faktor risiko terjadinya luaran kehamilan yang buruk antara lain nutrisi yang buruk pada ibu, usia ibu (di bawah 15 dan di atas 35 tahun), buruknya *antenatal care* (ANC), gaya hidup yang buruk (seperti merokok, konsumsi alkohol dan penyalahgunaan obat-obatan), *overweight*, obesitas dan kemiskinan. Sampai saat ini, masih sedikit yang mengetahui bahwa adanya nutrisi yang buruk, gaya hidup yang buruk merupakan salah satu faktor resiko terjadinya peningkatan stres oksidatif dalam kehamilan yang merupakan faktor utama penyebab terjadi komplikasi yang buruk pada kehamilan (Ghimire *et al.*, 2018)(Wang *et al.*, 2016).

Stres oksidatif merupakan suatu keadaan yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara oksidan dan anti oksidan. Stres oksidatif merupakan hasil dari produksi radikal bebas yang berlebihan dan / atau gagalnya mekanisme pertahanan dari anti oksidan yang menghasilkan

suatu produk yang disebut *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang dapat mengganggu mekanisme pemberian sinyal dan kontrol serta menyebabkan kerusakan pada tingkat molekuler (Weber *et al.*, 2014)(Katzer *et al.*, 2015).

Stres oksidatif ini sangat berkaitan dengan adanya luaran kehamilan yang buruk. Kehamilan merupakan suatu kondisi fisiologis dimana terjadi perubahan metabolik yang dinamik pada semua sistem organ sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan pemakaian oksigen. Secara normal, stres oksidatif selama kehamilan lebih tinggi dibandingkan pada kondisi tidak hamil disebabkan karena kebutuhan oksigen dan penggunaan energi yang meningkat (Weber *et al.*, 2014) (Min *et al.*, 2009).

Pada minggu pertama setelah konsepsi, embrio berkembang dalam lingkungan yang hipoksik. Akan tetapi selama kehamilan, plasenta berkembang secara cepat yang kaya akan mitokondria dan mempengaruhi homeostasis ibu. Setelah trimester pertama kehamilan, terjadi peningkatan tekanan oksigen parsial (Min *et al.*, 2009). Adanya peningkatan aktivitas metabolik dan penurunan aktivitas anti oksidatif menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang berlebihan yang mengakibatkan komplikasi pada luaran kehamilan antara lain pre eklampsia, hipertensi akibat kehamilan dan diabetes mellitus kehamilan, abortus, perkembangan janin terhambat (PJT), kelahiran prematur, bayi berat lahir rendah (BBLR) dan lahir mati yang semuanya dapat meningkatkan angka kematian perinatal (Sultana *et al.*, 2017).

Salah satu biomarker stres oksidatif yang paling banyak digunakan adalah *malondialdehyde* (MDA). MDA merupakan produk peroksidase lipid yang merupakan aldehyd reaktif, merupakan spesies elektrolit reaktif yang merupakan stres toksik pada sel. MDA ditemukan hampir di seluruh cairan biologis, termasuk plasma, urin, cairan amnion dan cairan lain dari berbagai organ. Hingga saat ini MDA merupakan marker yang paling banyak diteliti, dianggap sebagai marker peroksidase lipid yang baik, yang signifikan akurat dan stabil dibandingkan senyawa lainnya (Situmorang and Zulham, 2020)(Muliando, 2020).

D`Souza, 2016 melakukan penelitian tentang peningkatan stres oksidatif pada awal kehamilan terhadap kejadian preeklampsia. Dari hasil penelitian didapatkan kadar MDA yang lebih tinggi pada wanita preeklampsia dibandingkan kontrol sehingga disimpulkan bahwa pada wanita yang mengalami pre eklampsia terjadi peningkatan stres oksidatif pada usia gestasi 16-20 minggu yang dapat mengakibatkan gangguan perkembangan janin (Dsouza *et al.*, 2016).

Sementara Weber meneliti tentang hubungan antara stres oksidatif dan mikronutrien pada ibu terhadap luaran neonatal. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa stres oksidatif yang ditunjukkan dengan peningkatan PrCarb (*Protein Carbonyl*) berhubungan dengan berat lahir dan lingkar kepala yang rendah serta kecil masa kehamilan (Weber *et al.*, 2014).

Selain stres oksidatif, stres psikologik pada ibu hamil juga berkaitan dengan luaran kehamilan yang buruk antara lain IUGR, BBLR dan kelahiran prematur. Paparan ibu hamil terhadap stresor psikologik akan berdampak terhadap gangguan pertumbuhan dan perkembangan anak di kemudian hari.

Aksis HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) merupakan salah satu sistem stres utama pada manusia. Di dalamnya terintegrasi sistem saraf dan endokrin yang berperan sebagai kunci utama dalam regulasi pelepasan glukokortikoid. Kortisol merupakan produk akhir dari kaskade neuroendokrin yang dimulai dengan menstimulasi sel-sel di hipotalamus. Sel-sel di hipotalamus akan melepaskan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) yang akan menstimulasi pelepasan *adrenocorticotropin-releasing hormone* (ACTH) di hipofisis anterior. ACTH disekresi ke dalam aliran darah kemudian ditangkap oleh reseptor-reseptor di korteks adrenal yang akan menstimulasi sintesis dan sekresi kortisol (Egliston, McMahon and Austin, 2007).

Sekresi kortisol diregulasi secara parsial sebagai respon terhadap stres dengan kadar plasma puncak 10 menit setelah inisiasi, sebagian lagi mengikuti fluktuasi sirkadian yang meningkat pada pagi hari dan menurun sampai tengah malam. Sekresi kortisol sangat penting bagi perkembangan janin tetapi dapat berdampak buruk jika kadarnya berlebihan. Janin secara parsial dilindungi dari kadar kortisol ibu yang tinggi melalui enzim HSD11B2 (*11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 2*)

yang mengkonversi kortisol menjadi kortison. Akan tetapi paparan ibu hamil terhadap stresor tidak hanya meningkatkan kadar kortisol tetapi juga menurunkan kadar HSD11B2 (Isaksson *et al.*, 2015).

Pada penelitian menunjukkan hasil tingkat kecemasan ibu hamil dan kadar kortisol berbanding terbalik dengan berat badan lahir. Sebagai tambahan, kadar kortisol ibu hamil terjadi akibat efek dari kecemasan pada ibu hamil sehingga penting untuk menurunkan kecemasan ibu hamil di setiap tahapan kehamilan (Fan *et al.*, 2018).

Salah satu upaya untuk mencegah luaran kehamilan yang buruk adalah melalui pemberian nutrisi yang adekuat sejak masa prakonsepsi. Masa prakonsepsi adalah rentang waktu dari tiga bulan hingga satu tahun sebelum konsepsi. Masa prakonsepsi merupakan masa yang penting untuk mengoptimalkan luaran kehamilan (Lassi *et al.*, 2020)(Jourabchi *et al.*, 2019).

Beberapa studi klinik telah menunjukkan hubungan yang positif antara diet yang sehat selama periode prakonsepsi dan kehamilan dengan perbaikan luaran kehamilan. Kualitas diet wanita sebelum dan selama kehamilan memiliki pengaruh yang positif terhadap luaran kehamilan (Gardiner *et al.*, 2008). Nutrisi sebelum dan pada awal kehamilan dapat mempengaruhi fungsi plasenta yang berkaitan erat dengan luaran kehamilan yang buruk (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Beberapa nutrisi dapat mempengaruhi luaran kehamilan dengan mempengaruhi metabolisme ibu dan janin melalui peranan mereka

dalam memodulasi stres oksidatif, fungsi enzim, jalur transduksi dan transkripsi sinyal yang terjadi pada awal kehamilan (Cetin, Berti and Calabrese, 2010)(Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Catov didapatkan hasil bahwa penggunaan multivitamin secara regular berhubungan dengan risiko penurunan risiko kelahiran prematur dan KMK (Kecil Masa Kehamilan) (Catov *et al.*, 2011).

Hasil yang sama juga didapatkan oleh suatu penelitian kohort yang mengemukakan bahwa wanita yang mengonsumsi suplemen asam folat 3 bulan sebelum periode menstruasi terakhir mereka memiliki risiko yang lebih rendah secara signifikan dari total cacat lahir, cacat tabung saraf, bibir sumbing, wajah cacat, kelahiran prematur, berat lahir rendah, keguguran, lahir mati, dan kematian neonatal dibandingkan dengan mereka yang tidak menggunakan asam folat (He *et al.*, 2016).

Kelor merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki kandungan nutrisi yang lengkap sehingga banyak digunakan sebagai makanan dan pengobatan alternatif di seluruh dunia.(Alegbeleye, 2018) Berdasarkan penelitian, kelor mengandung berbagai macam nutrisi esensial sebagai contoh, vitamin, mineral, asam amino, β -karoten, antioksidan, anti inflamasi, omega 3, omega 6 dan asam lemak esensial (Kasolo *et al.*, 2010).

Daun kelor dipercaya merupakan sumber yang tinggi dari vitamin C, kalsium, β -karoten, kalium dan protein. Daun kelor merupakan

sumber antioksidan alami yang efektif karena mengandung beberapa antioksidan antara lain flavonoid, asam askorbat, karotenoid dan polifenol (Razis, Ibrahim and Kntayya, 2014). Kelor dilaporkan memiliki kandungan vitamin C 7 kali lebih kuat dari jeruk, vitamin A 10 kali dari wortel, kalsium 17 kali dari susu, protein 9 kali dari yogurt, kalium 15 kali dari pisang dan besi 25 kali dari bayam, polifenol 2 kali dari *red wine* dan GABA (*gamma-aminobutyric acid*) 100 kali dari beras merah (Gopalakrishnan, Doriya and Kumar, 2016).

Beberapa penelitian tentang efek pemberian kelor terhadap ibu hamil dan luaran kehamilan telah dilakukan antara lain penelitian yang dilakukan oleh Iskandar, 2015 didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor pada wanita hamil dapat mencegah terjadinya anemia dengan meningkatkan ferritin serum dan mencegah terjadinya BBLR (Iskandar *et al.*, 2015). Hasil yang sama juga didapatkan dalam penelitian oleh Hadju V., 2020 untuk menilai efek pemberian tepung daun kelor terhadap status kesehatan ibu dan berat badan lahir dimana pemberian 2 gram tepung daun kelor per hari selama 2 bulan selama trimester 3 efektif dalam memperbaiki indikator status kesehatan dan meningkatkan berat badan lahir bayi pada wanita hamil anemia (Hadju, Dassir, *et al.*, 2020).

Selain memperbaiki luaran kehamilan daun kelor juga dapat mencegah terjadinya stres oksidatif pada ibu hamil. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Muis, 2014 didapatkan hasil bahwa

pemberian ekstrak daun kelor pada wanita hamil pekerja informal dapat mengurangi stres dan meningkatkan LLA (Muis *et al.*, 2015). Pada penelitian lain mengemukakan hasil yang sama dimana terdapat penurunan kadar MDA setelah intervensi ekstrak daun kelor dan royal jelly (Zakiah, Hadju and Ariyandy, 2020).

Pada penelitian lain yang dilakukan untuk menguji efek pemberian madu kelor terhadap stres dan kadar kortisol pada wanita hamil didapatkan hasil bahwa pemberian madu dan kelor secara signifikan menurunkan tingkat stres dan kortisol pada wanita hamil (DelvicaSahertian, WernaNontji and ..., 2021).

Berdasarkan uraian di atas beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efek suplementasi ekstrak daun kelor terhadap pada ibu hamil terhadap kadar MDA, stres dan kadar kortisol atau terhadap luaran kehamilan. Hanya saja penelitian tentang suplementasi ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap luaran kehamilan melalui efek ekstrak daun kelor terhadap pencegahan stres oksidatif (kadar MDA) dan stres psikologik (kadar kortisol) masih sangat terbatas. Oleh karena itu, kami ingin meneliti lebih lanjut bagaimana hubungan kerusakan oksidatif (kadar MDA) dan stres psikologik (kadar kortisol) pada ibu hamil terhadap luaran kehamilan serta melihat ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap luaran kehamilan melalui efeknya terhadap pencegahan kerusakan oksidatif dan stres psikologik pada ibu hamil di kabupaten Takalar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap stres oksidatif pada wanita hamil?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap stres psikologik pada wanita hamil?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir)?
4. Bagaimana pengaruh stres oksidatif terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir) pada kelompok ibu hamil yang menerima ekstrak daun kelor dan ibu hamil yang menerima suplementasi besi asam folat (IFA) sejak masa prakonsepsi?
5. Bagaimana pengaruh stres psikologik terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir) kelompok ibu hamil yang menerima ekstrak daun kelor dan ibu hamil yang menerima suplementasi besi asam folat (IFA) sejak masa prakonsepsi.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap kadar MDA dan kortisol pada wanita hamil dengan luaran kehamilan.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap kadar MDA pada wanita hamil.
- b. Menilai pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap kadar Kortisol dan DASS (*Depression Anxiety Stress Scale*) pada wanita hamil.
- c. Menilai pengaruh ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap berat badan lahir dan panjang badan lahir.
- d. Menilai pengaruh kadar MDA terhadap berat badan lahir dan panjang badan lahir pada kelompok ibu hamil yang menerima suplementasi ekstrak daun kelor dan ibu hamil yang menerima suplementasi besi asam folat (IFA) sejak masa prakonsepsi.
- e. Menilai pengaruh kadar Kortisol dan DASS terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir) kelompok ibu hamil yang menerima suplementasi ekstrak daun kelor dan ibu hamil yang menerima suplementasi besi asam folat (IFA) sejak masa prakonsepsi.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai efek kadar MDA, tingkat stres dan kadar kortisol terhadap luaran kehamilan.

- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran stres pada ibu hamil terhadap luaran kehamilan.
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek pemberian ekstrak daun kelor terhadap stres dan luaran kehamilan.

2. Manfaat Aplikatif

- a. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai salah satu sumber informasi bagi Dinas Kesehatan Kabupaten Takalar dalam rangka meningkatkan pelayanan kesehatan dan mencegah luaran kehamilan yang buruk yang berkontribusi terhadap kematian ibu dan bayi.
- b. Memberikan bukti empiris kepada pemerintah mengenai manfaat kapsul ekstrak daun kelor yang diberikan sejak masa prakonsepsi terhadap luaran kehamilan.
- c. Menghasilkan suatu model intervensi nutrisi pada masa prakonsepsi dengan pemberian suplementasi ekstrak daun kelor sebagai salah satu upaya untuk mencegah luaran kehamilan yang buruk dengan menurunkan stress oksidatif dan stres psikologik yang terjadi selama kehamilan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Tentang Prakonsepsi

Perbaikan luaran kehamilan dan penurunan mortalitas dan morbiditas ibu dan bayi telah menjadi prioritas utama dari berbagai negara di dunia. Selama 40 tahun terakhir usaha untuk memperbaiki luaran kehamilan hanya difokuskan terhadap perawatan dan kesehatan wanita selama kehamilan dan pada saat melahirkan dengan meningkatkan *prenatal care*. Karena lambat dalam memperbaiki luaran kehamilan, beberapa tahun terakhir ini telah dikembangkan suatu pendekatan tambahan untuk mengatasi luaran kehamilan yang buruk dengan melakukan perawatan sejak masa prakonsepsi (Lassi *et al.*, 2020).

Masa prakonsepsi merupakan masa yang penting untuk mengoptimalkan luaran kehamilan. Pengaruh masa prakonsepsi terhadap peningkatan kesehatan ibu dan bayi pertama kali dilaporkan oleh *Center for Disease Control* (CDC). Berdasarkan hal tersebut, WHO beserta para ahli mendiskusikan cara yang efektif agar perawatan prakonsepsi memiliki dampak yang positif pada kesehatan ibu dan anak. Perawatan prakonsepsi meliputi optimalisasi kesehatan wanita dalam merencanakan konsepsi dengan melakukan berbagai intervensi yang mencakup faktor-faktor yang berhubungan dengan gaya hidup termasuk nutrisi untuk persiapan kehamilan (Lassi *et al.*, 2020).

1. Definisi

Masa prakonsepsi adalah rentang waktu dari tiga bulan hingga satu tahun sebelum konsepsi, tetapi idealnya harus mencakup waktu saat ovum dan sperma matur yaitu 100 hari sebelum konsepsi. *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mendefinisikan perawatan prakonsepsi sebagai sekumpulan intervensi yang bertujuan untuk mengidentifikasi dan memodifikasi risiko-risiko biomedik, tingkah laku dan sosial sehingga meningkatkan kesehatan ibu hamil dan luaran kehamilan yang baik melalui pencegahan dan tatalaksana (Jourabchi *et al.*, 2019).

Pertemuan ilmiah yang diadakan oleh WHO pada bulan februari tahun 2012 mendefinisikan perawatan prakonsepsi sebagai segala bentuk intervensi biomedik, tingkah laku dan sosial terhadap wanita dan pasangannya sebelum konsepsi terjadi. Hal ini bertujuan untuk memperbaiki status kesehatan dan menurunkan faktor-faktor yang berasal dari individu dan lingkungan yang berkontribusi terhadap luaran kesehatan ibu dan anak yang buruk. Tujuan yang terakhir adalah memperbaiki kesehatan ibu dan anak baik jangka pendek maupun jangka panjang (Atrash and Jack, 2020).

Berdasarkan hasil pertemuan oleh WHO, komponen perawatan prakonsepsi terdiri dari 13 komponen antara lain : status nutrisi, penggunaan tembakau, status genetik, kesehatan lingkungan, infertilitas/subfertilitas, kekerasan interpersonal, kehamilan yang cepat dan berturut-turut, penyakit menular seksual, HIV, kesehatan mental,

penyalahgunaan zat psikoaktif, vaksinasi dan kesehatan alat kelamin wanita (Atrash and Jack, 2020).

2. Kebutuhan dan Suplementasi Gizi Wanita Prakonsepsi

Status nutrisi merupakan aspek yang sangat penting sebelum dan selama kehamilan. Status nutrisi wanita sebelum dan selama kehamilan merupakan kunci utama dalam kesehatan reproduksi dan optimalisasi luaran kehamilan (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Malnutrisi selama prakonsepsi akan mempengaruhi kehamilan yang akan menyebabkan ibu dan janin mengalami kekurangan gizi. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa prevalensi anemia dan kekurangan energi kronik (KEK) masih tinggi pada wanita prakonsepsi (Reski *et al.*, 2020).

Status gizi kurang/buruk pada wanita prakonsepsi berkontribusi terhadap 20 % kematian ibu dan merupakan faktor risiko terjadinya kelahiran prematur, lahir mati, kecil masa kehamilan dan berat lahir rendah (Dean *et al.*, 2014). Wanita yang tinggal di daerah miskin sering mengalami malnutrisi sebelum hamil yang akan mengakibatkan malnutrisi pada bayi, gizi kurang dan anemi yang disebabkan oleh asupan makanan yang tidak adekuat dan adanya infeksi (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Pada saat konsepsi, status nutrisi ibu hamil merupakan faktor penentu pertumbuhan embrio dan janin. Pertumbuhan plasenta dan janin sangat rentan terhadap status nutrisi selama periode preimplantasi dan periode perkembangan plasenta yang terjadi pada

beberapa minggu pertama. Beberapa organ terbentuk 3-7 minggu setelah haid terakhir dan beberapa efek teratogenik terjadi pada periode ini. Fakta menunjukkan bahwa diet dan gaya hidup ibu berpengaruh terhadap kesehatan jangka panjang anak (Gardiner *et al.*, 2008).

Beberapa studi klinik telah menunjukkan hubungan yang positif antara diet yang sehat selama periode prakonsepsi dan kehamilan dengan perbaikan luaran kehamilan. Kualitas diet wanita sebelum dan selama kehamilan memiliki pengaruh yang positif terhadap luaran kehamilan (Gardiner *et al.*, 2008). Nutrisi sebelum dan pada awal kehamilan dapat mempengaruhi fungsi plasenta yang berkaitan erat dengan luaran kehamilan yang buruk antara lain pre eklampsia dan pertumbuhan janin terhambat. Wanita yang gagal tumbuh dan wanita dengan jarak kehamilan yang dekat berisiko untuk mengalami defisiensi energi dan beberapa mikronutrien antara lain zat besi, yodium dan vitamin A (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Beberapa nutrien dapat mempengaruhi luaran kehamilan dengan mempengaruhi metabolisme ibu dan janin melalui peranan mereka dalam memodulasi stres oksidatif, fungsi enzim, jalur transduksi dan transkripsi sinyal yang terjadi pada awal kehamilan. Dengan demikian asupan mikronutrien yang adekuat dapat mencegah berbagai cacat lahir yang fatal (Cetin, Berti and Calabrese, 2010). Meskipun beberapa vitamin, mineral, asam amino dan asam lemak esensial ditemukan dalam makanan, kebutuhan fisiologis wanita selama prakonsepsi dan kehamilan memerlukan suplementasi diet (Gardiner *et al.*, 2008).

Tabel 1. Defisiensi nutrien yang paling sering pada remaja perempuan dan wanita hamil yang memerlukan suplementasi

<p>Besi : pada semua wanita khususnya pada remaja perempuan yang telah mengalami menstruasi dan dalam kehamilan.</p> <p>Folat : diperlukan sebelum konsepsi dan awal kehamilan. Asupan diet biasanya kurang.</p> <p>Vitamin B12 : asupan sangat rendah pada vegetarian</p> <p>Yodium : diperlukan pada awal kehamilan dan sering rendah pada diet jika tidak menggunakan garam beryodium</p> <p>Kalsium : sering ditemukan pada diet rendah produk susu, kebutuhan meningkat pada masa pertumbuhan</p> <p>Vitamin D : defisiensi terjadi terutama pada wanita dengan paparan sinar matahari yang rendah atau wanita berkulit hitam</p>
--

Sumber : Hanson, 2015

Berikut beberapa makronutrien dan mikronutrien yang direkomendasikan pada masa prakonsepsi :

3. Makronutrien

a. Karbohidrat

Karbohidrat merupakan sumber energi yang penting bagi tubuh dan dibutuhkan oleh organ-organ dan otot agar dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Komposisi karbohidrat mempengaruhi insulin dan kadar glukosa darah sehingga mempengaruhi derajat resistensi insulin.

b. Protein

Protein merupakan makronutrien yang sangat penting pada kehamilan. Rasio energi protein dan non protein pada diet tidak hanya mempengaruhi tubuh Wanita hamil tetapi juga berpengaruh terhadap anaknya serta kesehatan metabolik di kemudian hari. Diet rendah dan tinggi protein, keduanya berhubungan dengan pertumbuhan janin terhambat (PJT). Rekomendasi protein pada gadis remaja dan wanita dewasa berkisar 46 gram protein per hari yang didapat dari 12 % dari 2000 kkal/hari.

c. Lemak

Lemak merupakan salah satu komponen penting yang harus ada dalam diet wanita hamil. Sekitar 15-30 % dari total energi pada diet wanita usia reproduktif seharusnya berasal dari lemak. Salah satu jenis lemak yaitu *fatty acids polyunsaturated* (PUFAs) berperan penting pada kesehatan mental dan fisik ibu hamil serta sangat dibutuhkan pada perkembangan otak janin. (H *et al.*, 2015)

4. Mikronutrien

a. Asam Folat

Folat terdistribusi secara luas dalam makanan (sayur-sayuran, buah-buahan, hati, dan lain-lain). Asupan yang tidak adekuat dapat menurunkan biosintesis DNA dan pembelahan sel sehingga dapat menyebabkan anemia, leukopenia dan trombositopenia. Asam folat bersama-sama dengan vitamin B-kompleks yang larut dalam air

merupakan nutrisi yang sangat penting selama kehamilan karena terbukti mencegah gangguan perkembangan tabung saraf. Gangguan tabung saraf merupakan cacat lahir pada medulla spinalis (spina bifida) dan otak (anensefali) (Gardiner *et al.*, 2008).

Berdasarkan *Cochrane database* yang mencakup 5 penelitian yang mencakup 6105 wanita (1949 dengan riwayat defek tabung saraf dan 4156 tanpa riwayat defek tabung saraf). Secara keseluruhan menunjukkan hasil yang konsisten mengenai efek protektif suplementasi asam folat (sendiri atau kombinasi dengan vitamin atau mineral lain) dalam mencegah defek tabung saraf dibandingkan tanpa intervensi atau vitamin atau mineral lain tanpa asam folat (De Regil *et al.*, 2009). Semua wanita usia reproduktif yang ingin hamil disarankan untuk mengonsumsi 0,4 mg (400mcg) asam folat tiap hari sampai trimester pertama kehamilan (Gardiner *et al.*, 2008).

Suplementasi asam folat prakonsepsi berkaitan erat dengan pertumbuhan janin. Pada kelompok yang mendapat suplementasi asam folat memiliki berat lahir lebih tinggi 68 gram dan berat plasenta lebih tinggi 13 gram dibandingkan kelompok yang tidak mendapat asam folat. Peneliti menyimpulkan bahwa suplementasi asam folat berkaitan dengan peningkatan pertumbuhan janin yang menghasilkan berat plasenta dan berat lahir yang lebih tinggi, menurunkan risiko berat lahir rendah dan kecil masa kehamilan (KMK) (Timmermans *et al.*, 2009).

b. Besi

Besi berperan penting dalam produksi sel darah merah yaitu hemoglobin yang berfungsi sebagai protein pengangkut oksigen. Besi memfasilitasi penggunaan oksigen dan disimpan dalam otot sebagai mioglobin. Defisiensi besi menyebabkan anemia dan mempengaruhi kapasitas kerja, fungsi otak dan tingkah laku (H *et al.*, 2015).

Defisiensi besi merupakan defisiensi nutrisi paling sering di seluruh dunia dan penyebab anemia dalam kehamilan yang paling sering dijumpai. Wanita usia reproduktif berisiko mengalami defisiensi besi karena kehilangan darah akibat menstruasi, diet yang tidak adekuat dan frekuensi kehamilan yang sering (Gardiner *et al.*, 2008).

Anemia yang terjadi pada masa prakonsepsi pada wanita usia produktif berkaitan dengan pertumbuhan janin terhambat dan berat lahir rendah. (Ronnenberg *et al.*, 2004) Pada penelitian yang dilakukan pada wanita dan gadis remaja di Tanzania menunjukkan bahwa terdapat penurunan yang signifikan dalam risiko anemia mikrositik hipokrom pada kelompok yang diberikan zat besi, asam folat dan multivitamin (vitamin A, B-kompleks, C dan E) (Gunaratna *et al.*, 2015).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nguyen, dkk yang bertujuan mengevaluasi suplementasi prakonsepsi besi-asam folat atau *multiple micronutrient* (MMN) dibandingkan dengan asam folat dalam memperbaiki status besi dan anemia selama kehamilan dan setelah melahirkan didapatkan hasil bahwa suplementasi prakonsepsi dengan

besi-asam folat atau MMN meningkatkan cadangan besi ibu dan bayi tetapi tidak mempengaruhi anemia (Nguyen *et al.*, 2016). Suplementasi mikronutrien prakonsepsi dengan besi dan asam folat memperbaiki pertumbuhan linier dan perkembangan motorik halus dalam 2 tahun pertama kehidupan.(Nguyen *et al.*, 2017)

c. Vitamin A

Vitamin A merupakan vitamin larut dalam lemak yang ditemukan dalam beberapa bentuk. Vitamin A ditemukan pada makanan yang berasal dari hewan (hati, susu). Vitamin A diabsorpsi dalam bentuk retinol yang dibuat dari retinol dan asam retinoik (bentuk aktif lain vitamin A). Asupan vitamin A yang adekuat berperan penting dalam fungsi penglihatan, pertumbuhan janin, reproduksi, imunitas dan integritas jaringan epitelial (Gardiner *et al.*, 2008). Defisiensi vitamin A berkaitan dengan xeroftalmia dan anemia defisiensi vitamin A sementara hipervitaminosis terlibat dalam teratogenesis, abnormalitas hati dan kehilangan mineral pada tulang (Cetin, Berti and Calabrese, 2010).

Selama kehamilan, fakta membuktikan bahwa asupan vitamin A lebih dari 10.000 IU per hari berakibat teratogenik yang menyebabkan kelainan pada kranial dan saraf pusat (van den Broek *et al.*, 2002). Namun penelitian lain menunjukkan bahwa paparan vitamin A lebih dari 10.000 pada masa prakonsepsi tidak berkaitan dengan peningkatan risiko kelainan sistem saraf pusat meskipun data pada hewan coba

menunjukkan bahwa dosis tinggi vitamin A bersifat teratogenik. Vitamin A juga dapat melindungi ibu hamil dari *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) atau *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) (Gardiner *et al.*, 2008).

d. Vitamin D

Vitamin D memiliki berbagai fungsi yang penting pada kesehatan ibu dan perkembangan janin. Vitamin D berperan dalam menjaga integritas tulang melalui regulasi kalsium. Selain itu juga berpengaruh terhadap proses ekstra skeletal meliputi fungsi imun dan homeostasis glukosa darah. Kebutuhan vitamin D wanita meningkat selama kehamilan karena janin bergantung pada cadangan vitamin D maternal untuk pertumbuhan dan perkembangan, oleh karena itu sangat penting untuk mencapai dan mempertahankan status vitamin D yang adekuat untuk persiapan konsepsi (H *et al.*, 2015).

Defisiensi vitamin D selama kehamilan mencerminkan berat badan maternal yang rendah, mengganggu homeostasis skeletal pada bayi, dan pada situasi ekstrim menurunkan mineralisasi tulang, meningkatkan kejadian riketsia dan fraktur. Sebagai tambahan, insufisiensi vitamin D berkaitan dengan luaran pada ibu hamil meliputi asma, diabetes, penyakit autoimun dan kanker. Wanita yang berisiko mengalami defisiensi vitamin D meliputi wanita yang jarang terekspos sinar matahari, asupan vitamin D yang rendah dan memakai penutup kepala (Gardiner *et al.*, 2008).

Dosis optimal vitamin D selama periode prakonsepsi dan selama kehamilan belum diketahui. Penelitian observasional mengenai suplementasi vitamin D pada wanita hamil risiko tinggi defisiensi vitamin D menunjukkan perbaikan luaran neonatus dengan memperbaiki status vitamin D ibu hamil (Kovacs, 2008). Kebanyakan ahli sepakat bahwa dosis 200-400 IU terlalu rendah dan berdasarkan penelitian terbaru kebutuhan per hari mencapai 1000 IU atau lebih tinggi dan beberapa penelitian selanjutnya dibutuhkan untuk dosis vitamin D yang optimal. *The American College of Obstetricians and Gynecologist* merekomendasikan konsumsi vitamin D per hari 400-800 IU (Gardiner *et al.*, 2008).

e. Kalsium

Kalsium berperan penting pada kesehatan wanita prakonsepsi untuk fungsi vaskular, kontraksi otot, transmisi saraf dan hormon. Kalsium diperlukan untuk menjaga integritas dan pertumbuhan tulang dengan demikian sangat penting bagi gadis remaja selama fase perkembangan tulang. Kalsium dipindahkan dari skeleton maternal selama kehamilan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Oleh karena itu, asupan kalsium yang adekuat sebelum kehamilan penting untuk memastikan penyimpanan yang adekuat (H *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan asupan kalsium selama kehamilan memperbaiki kesehatan tulang ibu dan bayi. Berat badan lahir yang tinggi, menurunnya risiko persalinan prematur

dan tekanan darah bayi yang rendah berkaitan dengan asupan kalsium yang tinggi selama kehamilan (Thomas and Weisman, 2006).

f. Seng

Seng sangat diperlukan pada masa prakonsepsi untuk mengoptimalkan kesehatan reproduksi dan fungsi imun. Seng mempengaruhi pertumbuhan sehingga gadis remaja sangat rentan untuk mengalami defisiensi seng terutama jika hamil. Seng bertindak sebagai antioksidan dengan melawan oksidan melalui ikatan dengan grup sulfhidril dan dengan menduduki serta mengikat besi dan tembaga pada lipid, protein dan DNA (Cetin, Berti and Calabrese, 2010).

Berdasarkan *Cochrane database* menunjukkan bahwa suplementasi seng dapat menurunkan risiko kelahiran prematur terutama di daerah berpenghasilan rendah dengan mortalitas perinatal yang tinggi (Ota *et al.*, 2011).

g. Iodium

Iodium berperan dalam kesehatan fungsi tiroid dan kebutuhannya meningkat selama kehamilan menyebabkan wanita dengan cadangan iodium yang rendah pada masa prakonsepsi berisiko mengalami disfungsi tiroid pada saat hamil. Perkembangan otak janin juga sangat sensitif terhadap defisiensi iodium dan karena proliferasi neokortikal janin terjadi pada awal kehamilan, defisiensi iodium pada awal kehamilan juga meningkatkan risiko keterlambatan perkembangan neurologi. Jika asupan nutrisi tidak adekuat, suplementasi iodium

sangat dianjurkan untuk wanita usia reproduktif dengan dosis 150 mcg per hari (H *et al.*, 2015).

Asupan iodium yang tidak adekuat menyebabkan menurunnya produksi hormon tiroid, tiroksin dan triiodotironin. Iodium yang tidak adekuat mengakibatkan sindrom gangguan defisiensi iodium yang meliputi abortus, lahir mati, retardasi mental, kretinisme, meningkatnya mortalitas neonatus dan bayi, goiter dan hipotiroidisme. Asupan iodium yang cukup terutama pada masa prakonsepsi dapat meminimalkan risiko defisiensi iodium pada awal perkembangan janin. Penelitian mengenai dampak suplementasi iodium secara spesifik sebelum kehamilan belum dilakukan. Identifikasi dan penanganan gangguan defisiensi iodium sebelum kehamilan merupakan strategi pencegahan yang efektif (Gardiner *et al.*, 2008).

5. Intervensi Gizi Prakonsepsi dan Luaran Kehamilan

Masa prakonsepsi merupakan masa kritis untuk melakukan berbagai intervensi nutrisi untuk memperbaiki status gizi wanita yang ingin hamil. Nutrisi maternal selama pra dan perikonsepsi berperan penting dalam perkembangan plasenta. Selain itu berpengaruh pada remodeling epigenetik dari gen janin serta pertumbuhan dan perkembangan janin yang berkaitan dengan luaran kehamilan yang buruk seperti preeklampsia dan pertumbuhan janin terhambat (King, 2016).

Beberapa mikronutrien dapat mempengaruhi inflamasi dan stres oksidatif pada awal kehamilan, vitamin A dan D, seng dan asam lemak mempengaruhi fungsi imun sementara vitamin C, E, B-6, B-12 dan asam folat dapat menurunkan kerusakan oksidatif pada plasenta. Nutrien seperti vitamin A, B-6, B-12, asam folat dan seng juga berpengaruh terhadap embriogenesis yang terjadi pada awal kehamilan dan berkaitan dengan kehilangan kehamilan dan malformasi janin. Mikronutrien ini terlibat dalam berbagai jalur biokimia seperti homosistein dan mempengaruhi proses metilasi yang berperan dalam replikasi dan diferensiasi sel (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

a. Kelahiran Prematur

Suplementasi asam folat prakonsepsi berkaitan dengan 50-70 % penurunan insiden kelahiran prematur spontan. Risiko kelahiran prematur spontan sejalan dengan durasi suplementasi asam folat. Suplementasi asam folat prakonsepsi secara spesifik berkaitan dengan kelahiran prematur spontan dan tidak berkaitan dengan komplikasi kehamilan lainnya (Bukowski *et al.*, 2009). Dalam sebuah penelitian kohort ditemukan bahwa penggunaan multivitamin prakonsepsi berkaitan erat dengan penurunan kelahiran prematur spontan pada wanita *non-overweight* (Catov *et al.*, 2011).

Rayco-Solon, dkk mengevaluasi efek gizi kurang prakonsepsi pada wanita Gambia yang mengalami keseimbangan energi yang berfluktuatif dan menemukan pemendekan usia gestasi secara

signifikan (Rayco-Solon, Fulford and Prentice, 2005). Suplementasi asam folat, besi-asam folat atau MMN sebelum usia 12 minggu kehamilan menurunkan 41-45 % risiko kelahiran prematur spontan. Penggunaan mikronutrien sedini mungkin dapat mencegah insiden kelahiran prematur spontan (Li *et al.*, 2017). Sementara pada sistematik review yang terdiri dari 2 penelitian intervensi dan 11 penelitian observasional yang menguji hubungan antara nutrisi pra dan perikonsepsi dan usia gestasi atau risiko kelahiran prematur tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada insiden kelahiran prematur spontan pada intervensi yang dilakukan di Hungaria (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wang, dkk menunjukkan suplementasi asam folat pada masa prakonsepsi atau trimester pertama mengurangi risiko kelahiran prematur dan wanita dengan IMT abnormal memiliki risiko tinggi kelahiran prematur (Wang *et al.*, 2015).

b. Cacat Lahir

Pada penelitian yang dilakukan oleh Czeizel, dkk membandingkan risiko cacat tabung saraf antara wanita yang mendapat suplementasi vitamin (berisi 0,8 mg asam folat) dan yang menerima suplemen yang berisi *trace-element* sedikitnya 1 bulan sebelum konsepsi pada 7540 wanita Hungaria (< 35 tahun) dan menunjukkan penurunan yang signifikan pada malformasi kongenital

pada kedua grup. Suplementasi multivitamin prakonsepsi tidak hanya menurunkan insiden cacat saraf tabung tetapi juga kelainan kongenital lainnya (Czeizel, 1993).

Nigishori, dkk menemukan bahwa tidak terdapat hubungan antara suplementasi asam folat prekonsepsi dan cacat tabung saraf pada janin (odds ratio : 0,622). Akan tetapi pada kelompok wanita yang mendapatkan kombinasi suplementasi asam folat prakonsepsi dengan dosis asam folat/hari > 480 mcg/hari tidak didapatkan adanya cacat tabung saraf (Nishigori *et al.*, 2019). Beberapa penelitian juga menguji hubungan antara nutrisi prakonsepsi dan kelainan kongenital lain seperti bibir sumbing dan penyakit jantung bawaan (Ramakrishnan *et al.*, 2012).

Penelitian lain yang dilakukan pada wanita China untuk menilai efek suplementasi asam folat perikonsepsi terhadap cacat lahir dan luaran kehamilan buruk lainnya. Dari hasil penelitian dilaporkan bahwa wanita yang mengkonsumsi asam folat 3 bulan sebelum periode menstruasi terakhir mereka memiliki risiko yang lebih rendah secara signifikan dari total cacat lahir, cacat tabung saraf, bibir sumbing, wajah cacat, kelahiran prematur, keguguran dan lahir mati dibandingkan mereka yang tidak menggunakan asam folat (He *et al.*, 2016).

c. Ukuran Lahir

Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan yang positif antara suplementasi nutrisi prakonsepsi dengan ukuran lahir bayi baik berat badan, panjang badan dan lingkaran kepala. Ronnenberg, dkk melaporkan dalam suatu penelitian kohort yang menguji hubungan antara indeks masa tubuh (IMT) pra kehamilan dan luaran kehamilan antara usia 20 sampai 34 wanita china (n=575). Bayi yang lahir dari ibu dengan berat badan kurang sebelum kehamilan (IMT < 18,5 kg/m²) memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami gangguan pertumbuhan. Berat badan ibu yang kurang juga berhubungan dengan panjang badan dan lingkaran kepala yang kurang (Ronnenberg *et al.*, 2003).

Penelitian yang dilakukan di Vietnam juga melaporkan peningkatan risiko kecil masa kehamilan yang signifikan pada wanita dengan berat badan kurang (IMT < 18,5 kg/m²) prakonsepsi dibandingkan dengan IMT antara 18,5 dan 23,0 kg/m². Tidak ada perbedaan yang signifikan pada grup dengan IMT tinggi (> 23,0 kg/m²) (Ota *et al.*, 2011). Hampir sama dengan penelitian di Vietnam, tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap risiko berat lahir rendah pada ibu dengan berat badan lebih (BMI > 27 kg/m²) dalam suatu penelitian retrospektif di Thailand (Phithakwatchara and Titapant, 2007).

Di India juga telah dilakukan penelitian mengenai kualitas

mikronutrien diet wanita sebelum konsepsi dan selama kehamilan dalam meningkatkan berat badan lahir pada bayi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu yang mulai mengkonsumsi suplementasi MMN dengan tambahan sayuran, buah dan susu sebelum kehamilan berdampak pada peningkatan IMT ibu dan berat lahir bayi dibandingkan hanya mengkonsumsi suplemen saat kehamilan (Potdar *et al.*, 2014).

Tabel 2. Intervensi Gizi Wanita Prakonsepsi dan Luaran Kehamilan

Peneliti/Tahun/ Tempat	Judul	Tujuan	Subyek	Metode	Luaran
Bukowski, dkk, 2009 Texas	Preconceptional Folate Supplementation and the Risk of Spontaneous Preterm Birth: A Cohort Study	Menilai hubungan suplementasi asam folat prakonsepsi dan risiko kelahiran prematur.	34.480 wanita	Kohort	Suplementasi asam folat prakonsepsi berkaitan dengan 50-70 % penurunan insiden kelahiran prematur spontan. Risiko kelahiran prematurn spontan sejalan dengan durasi suplementasi asam folat.
Catov, dkk, 2011 Denmark	Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth	Menguji penggunaan multivitamin pada masa perikonsepsi dan risiko prematurn atau KMK.	35.897 wanita perikonsep si	Kohort	Penggunaan multivitamin secara regular berhubungan dengan risiko penurunan risiko

	Cohort				kelahiran prematur dan KMK.
Wang, dkk. 2015 China	Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population	untuk menyelidiki efek gabungan dari suplemen FA dan BMI pra-konsepsi pada risiko kelahiran prematur	Wanita prakonsepsi	Kohort	Mengonsumsi suplemen FA pada periode prakonsepsi atau pada trimester pertama mengurangi risiko kelahiran prematur, dan Wanita dengan BMI abnormal memiliki peningkatan risiko kelahiran prematur.
Nguyen, dkk 2016 Vietnam	Impact of Preconception Micronutrient Supplementation on Anemia and Iron Status during Pregnancy and Postpartum: A	Mengevaluasi suplementasi IFA atau MMN dibandingkan hanya asam folat dalam	5011 wanita prakonsepsi	Uji klinik	Suplementasi prakonsepsi dengan MMN atau IFA meningkatkan cadangan besi ibu dan

	Randomized Controlled Trial in Rural Vietnam	memperbaiki status besi dan anemia selama kehamilan dan awal pasca persalinan.			bayi tetapi tidak mempengaruhi anemia.
Ramakrhisnan, dkk, 2016 Vietnam	Neither Preconceptional Weekly Multiple Micronutrient nor Iron–Folic Acid Supplements Affect Birth Size and Gestational Age Compared with a Folic Acid Supplement Alone in Rural Vietnamese Women: A Randomized Controlled Trial	Mengevaluasi apakah suplementasi prakonsepsi dengan zat besi mingguan dan asam folat (IFA) atau multiple mikronutrien (MM) meningkatkan hasil kelahiran dibandingkan dengan asam folat saja.	5011 wanita usia reproduksi	A Randomized Controlled Trial	Walaupun tidak ada perbedaan yang signifikan pada wanita yang mengkonsumsi suplemen 26 minggu sebelum konsepsi atau dengan berat badan rendah atau anemia. Namun suplementasi asam folat, IFA, dan MMN berpengaruh terhadap berat badan lahir bayi yang lebih berat.

He, dkk, 2016 Beijing, China	Folic acid supplementation, birth defects, and adverse pregnancy outcomes in Chinese women: a population-based mega-cohort study	untuk secara komprehensif menilai efek penggunaan asam folat perikonsepsi pada hasil kehamilan dalam kelompok besar wanita usia reproduksi	wanita usia 20-49 tahun	Kohort	wanita yang mengonsumsi suplemen asam folat 3 bulan sebelum periode menstruasi terakhir mereka memiliki risiko yang lebih rendah secara signifikan dari total cacat lahir, cacat tabung saraf, bibir sumbing, wajah cacat, kelahiran prematur, berat lahir rendah, keguguran, lahir mati, dan kematian neonatal dibandingkan dengan mereka yang tidak
---------------------------------	--	--	-------------------------	--------	---

					menggunakan asam folat.
Dhaded, dkk, 2020 India	Preconception nutrition intervention improved birth length and reduced stunting and wasting in newborns in South Asia: The Women First Randomized Controlled Trial	Menentukan efek intervensi nutrisi maternal sebelum konsepsi atau trimester 1 terhadap perbaikan pertumbuhan janin	Wanita prakonsepsi dan bayi baru lahir	Randomized controlled trial	Ukuran bayi secara konsisten lebih baik jika suplementasi nutrisi diberikan 3 bulan sebelum konsepsi akan memperbaiki pertumbuhan janin

B. Tinjauan Umum Tentang Stres Oksidatif pada Ibu Hamil

1. Patofisiologi Radikal Bebas

Stres oksidatif merupakan suatu ketidakseimbangan antara *reactive oxygen species* (ROS) atau *reactive nitrogen species* (RNS) dan kapasitas antioksidan seluler (Chiarello *et al.*, 2020). ROS meliputi radikal bebas seperti *superoxide* (O_2^-), hidroksil (OH^-) dan perantara non radikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2). RNS terdiri dari nitrit oksida (NO) yang memiliki reaktivitas yang rendah dan derivatnya peroksinitrit ($ONOO^-$). Spesies ini merupakan bagian dari metabolisme sel normal yang diproduksi melalui reaksi enzimatik (sistem respirasi, fagositosis, sintesis prostaglandin dan sitokrom P450) dan reaksi non enzimatik (reaksi oksigen pada senyawa organik atau radiasi ionik) yang berlangsung dalam peroksisom dan retikulum endoplasmik tapi terutama di mitokondria (Chiarello *et al.*, 2020).

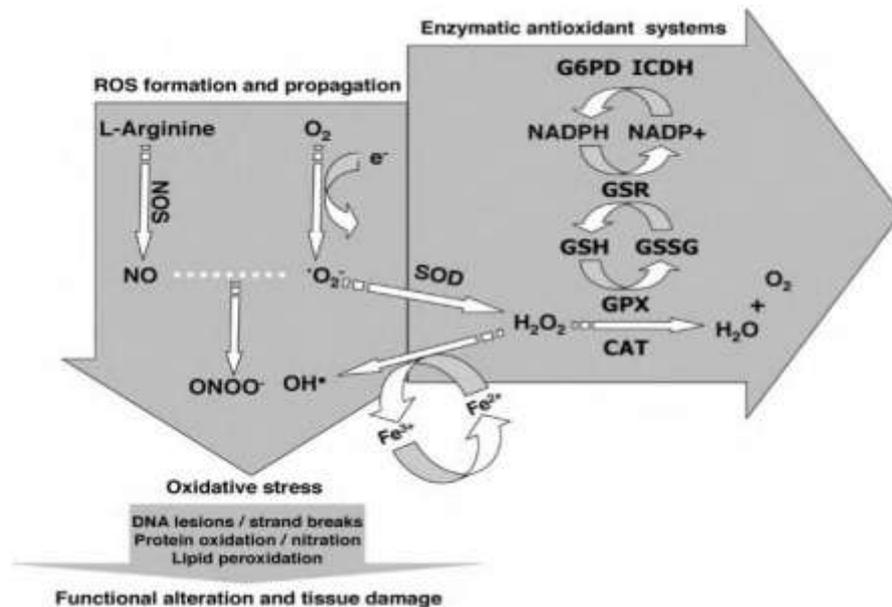
Generasi dari radikal superoksida (O_2^-) pada mitokondria merupakan langkah awal pada terbentuk dan meluasnya ROS pada sel dan jaringan lainnya. Produksi O_2^- terjadi selama berpindahannya elektron melalui sistem transpor elektron mitokondria selama fosforilasi oksidatif. Radikal bebas O_2^- dikatalisis menjadi hydrogen peroksida yang selanjutnya dapat dikatalisis kembali menjadi H_2O_2 dan O_2 . Namun O_2^- dan H_2O_2 yang tidak dikonversi akan bereaksi satu sama lainnya melalui bantuan besi yang dikatalisis melalui reaksi

Haber-Weiss menghasilkan radikal hidroksil (OH^\cdot) (Al-Gubory, Fowler and Garrel, 2010)(Al-Gubory, 2014).

Radikal bebas nitrit oksida (NO) dibentuk dari reaksi L-Arginin yang dikatalisis oleh *NO synthase* yang juga bereaksi dengan O_2^\cdot menghasilkan ONOO^\cdot . Hal ini merupakan oksidan yang kuat yang dapat bereaksi dengan asam amino dan mempengaruhi struktur dan fungsi protein. Mitokondria merupakan tempat diproduksinya NO synthase dan merupakan sumber produksi NO dan ONOO^\cdot . ONOO^\cdot seluler diproduksi sebagai respon dari stres fisiologik dan toksin lingkungan yang memicu kerusakan DNA dan apoptosis (Al-Gubory, Fowler and Garrel, 2010)(Birben *et al.*, 2012).

ROS dihasilkan sebagai respon pada paparan bahan-bahan kimia dan selama transformasi xenobiotik dan obat-obatan, iradiasi UV dan inflamasi. Mekanisme antioksidan seluler diperlukan untuk mengontrol produksi O_2^\cdot dan H_2O_2 sebelum berubah menjadi bentuk reaktif ROS terutama ONOO^\cdot dan O_2^\cdot . Konsentrasi fisiologi dari O_2^\cdot dan H_2O_2 memegang peranan penting dalam regulasi seluler melalui jalur sinyal transduksi dan ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme sel, pertumbuhan, perkembangan dan diferensiasi. Kebalikannya, produksi yang berlebih ROS menginduksi stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel yang meliputi protein, lipid dan asam nukleat. Konsekuensi terpenting dari kerusakan oksidatif adalah hilangnya aktivitas enzim, kerusakan membran sel peroksidatif, lesi

DNA dan mutagenesis (Al-Gubory, Fowler and Garrel, 2010)(Birben *et al.*, 2012)(Al-Gubory, 2014).



Gambar 1. Jalur produksi ROS dan sistem antioksidan enzimatik.

Sumber : Al-Gubory, KH, 2010.

2. Mekanisme Pertahanan Antioksidan

Generasi ROS yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya akumulasi dan stres oksidatif pada sel. Oleh karena itu, sel harus memiliki mekanisme pertahanan untuk mencegah kerusakan oksidatif akibat ROS. Hal ini meliputi pertahanan antioksidan untuk menjaga sel dari ROS. Antioksidan merupakan substansi dalam konsentrasi yang rendah dan secara signifikan menghambat atau mencegah oksidasi pada sel (Kunwar and Priyadarsini, 2011).

Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan elektron pada ROS sehingga dapat menetralkan efek samping yang dapat terjadi.

Secara umum, antioksidan dalam tubuh bekerja dengan tiga cara yang berbeda : 1) Pencegahan. Menjaga formasi ROS di tingkat minimum. 2) Intersepsi. Mengikat ROS dengan menggunakan molekul katalitik dan non katalitik seperti asam askorbat, alfatokoferol 3) Memperbaiki. Memperbaiki kerusakan molekul target seperti *gluthation* (Kunwar and Priyadarsini, 2011).

Sistem antioksidan dibagi menjadi dua kelompok utama antara lain antioksidan enzimatik dan antioksidan non enzimatik. Antioksidan enzimatik merupakan antioksidan yang berada dalam tubuh yang meliputi *superoxide dismutase* (SOD), katalase dan *gluthation peroxidase* (GPx) yang bekerja sebagai pertahanan lini pertama dalam tubuh terhadap ROS dengan mengkatalisis ke bentuk yang kurang reaktif (Pisoschi and Pop, 2015).

3. Stres Oksidatif dalam Kehamilan

a. Stres Oksidatif pada Trimester Pertama Kehamilan

Pada awal gestasi (8-10 minggu) sel-sel trofoblas terpapar dengan konsentrasi oksigen yang rendah dengan tekanan parsial oksigen (pO_2) di plasenta sekitar 18 mmHg. Kondisi fisiologik ini merupakan regulator utama dari fungsi plasenta yang mengaktifkan respon seluler pada hipoksia primer yang dimediasi oleh *hypoxia-inducible factors* (HIF-1 α dan HIF-2 α). Adanya kondisi oksigen yang rendah menyebabkan terjadinya downregulasi pemakaian oksigen oleh mitokondria. Downregulasi mitokondria ini bertujuan untuk

mencegah efek teratogenik pada mitokondria akibat ROS (Chiarello *et al.*, 2020)(Cheng *et al.*, 2017).

Peningkatan laju metabolik untuk menjamin pertumbuhan janin yang adekuat secara bersamaan juga meningkatkan kadar stres oksidatif pada jaringan plasenta. Secara simultan, peningkatan aktivitas mitokondria menyebabkan peningkatan kadar ROS terutama pada sinsitiotrofoblas (Chiarello *et al.*, 2020).

Sinsitiotrofoblas dapat beradaptasi dengan peningkatan minimal dari ROS dengan memulihkan keseimbangan oksidan / antioksidan seperti yang kita lihat pada kehamilan normal. Jika adaptasi respon terhadap stres oksidatif tidak adekuat, peningkatan insufisien dari kapasitas antioksidan menyebabkan terjadinya maladaptasi terhadap ultrastruktur mitokondria dan merusak sinsitiotrofoblas. Hal ini menghasilkan suatu keadaan stres oksidatif kronik. Pada akhirnya, kerusakan sinsitiotrofoblas dapat menjadi berat dan menyebabkan kegagalan di awal kehamilan (Schoots *et al.*, 2018).

b. Stres Oksidatif pada Trimester Kedua dan Ketiga Kehamilan

Stres oksidatif merupakan faktor yang penting pada berbagai komplikasi yang terjadi pada trimester kedua dan ketiga kehamilan. Berdasarkan pernyataan di atas, invasi trofoblas ekstravili yang tidak adekuat dapat menyebabkan ketidakseimbangan aktivitas oksidan/antioksidan dimana ketika kapasitas antioksidan tidak dapat

menangani peningkatan tekanan oksigen yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif kronik (Schoots *et al.*, 2018).

Terdapat hipotesis lain yang menjelaskan stres oksidatif akibat terganggunya aliran darah ibu ke ruang intervili menghasilkan terjadinya iskemik. Kerusakan iskemik juga dimediasi oleh ROS dalam berbagai jalur, sebagai contoh melalui transfer elektron mitokondria dan aktivitas dari berbagai macam enzim seperti *NADPH oksidase*. Generasi ROS terlihat pada villi endotelium dan sedikit menyebar ke vili sel stroma dan sinsitiotrofoblas setelah reoksigenasi *in vitro*. Peningkatan produksi ROS menyebabkan disfungsi seluler dan kerusakan jaringan yang ireversibel (Hung, Skepper and Burton, 2001).

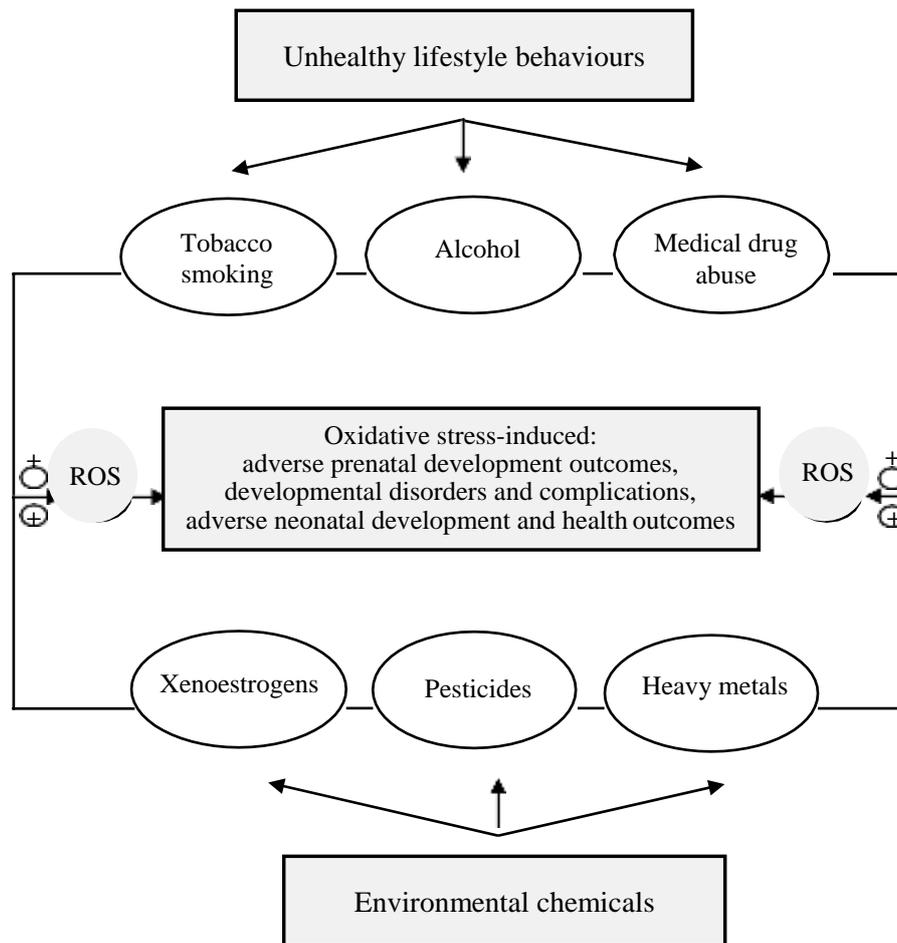
c. Faktor-Faktor Risiko Stres Oksidatif dalam Kehamilan

Beberapa penelitian telah membahas faktor-faktor yang dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif dalam kehamilan. Stres oksidatif secara umum dikaitkan dengan paparan terhadap polusi lingkungan antara lain pestisida, logam berat, polusi udara dan faktor gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok, alkohol dan penyalahgunaan obat-obatan (Al-Gubory, 2014).

Stres oksidatif pada awal kehidupan janin merupakan kunci antara luaran perkembangan yang jelek dan peningkatan risiko penyakit tidak menular pada saat usia dewasa (Al-Gubory, 2016). Mitokondria berfungsi sebagai sensor terhadap paparan faktor-faktor

lingkungan dan merupakan mediator awal ROS yang menginduksi stres oksidatif, disfungsi organ dan penyakit-penyakit janin (Al-Gubory, 2016). Paparan terhadap bahan-bahan kimia berbahaya pada awal kehidupan serta adanya gaya hidup yang tidak sehat akan menghasilkan ROS yang menginduksi terjadinya stres oksidatif dan mengganggu perkembangan prenatal (Al-Gubory, Fowler and Garrel, 2010)(Al-Gubory, 2014).

Zat-zat polutan yang dibuat oleh manusia akan terakumulasi dalam udara, tanah dan air menyebabkan efek samping pada kesehatan dan kehidupan organisme di setiap tahapan kehidupan. Perkembangan janin terancam terganggu oleh efek polusi lingkungan yang merusak lingkungan intrauterin. Terdapat bukti peningkatan berbagai macam polutan dalam tubuh antara lain logam berat, pestisida, polusi udara, rokok dan alkohol yang mempengaruhi perkembangan prenatal, luaran kehamilan dan meningkatkan risiko penyakit pada saat dewasa (Al-Gubory, 2016).



Gambar 2.2 Pengaruh polusi lingkungan dan gaya hidup yang tidak sehat terhadap stres oksidatif.
Sumber Al-Gubory KH, 2014

4. Malondialdehid (MDA) sebagai Biomarker Stres Oksidatif

Produksi ROS menyebabkan oksidasi lipid seperti asam lemak tak jenuh menghasilkan formasi produk yang meliputi liporeksidase dan aldehid. Produk ini dapat bereaksi dengan protein yang menyebabkan timbunan di sel dan jaringan dan dapat dibawa dalam darah dan dideteksi dalam urin.

Malondialdehyde (MDA) adalah senyawa dialdehyde yang merupakan produk akhir peroksidase lipid dalam tubuh, melalui

proses enzimatik atau non enzimatik. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel tubuh manusia yang memiliki suatu sistem antioksidan yang terorganisir baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan non enzimatik yang bekerja secara sinergis (Situmorang and Zulham, 2020).

Malondialdehyde merupakan produk peroksidase lipid yang merupakan aldehid reaktif, merupakan spesies elektrofil reaktif yang menyebabkan stres toksik pada sel dan membentuk produk protein kovalen yang dikenal sebagai *advance lipoxidation end products* (ALE). MDA dapat bereaksi dengan deoksiguanosin dan deoksiadenosin pada DNA membentuk substansi yang bersifat mutagenik (Mulianto, 2020).

Malondialdehyde banyak didapatkan dalam sirkulasi dan merupakan hasil akhir dari peroksidase lipid akibat terputusnya rantai asam lemak dan menjadi senyawa toksik bagi sel. MDA ini diproduksi secara konstan sesuai dengan proporsi peroksidase lipid yang terjadi. Pengukuran radikal bebas secara langsung sangat sulit dilakukan karena radikal bebas tidak menetap lama, waktu paruhnya pendek dan segera hilang dalam hitungan detik. Substansi yang sudah dikenal dan banyak dipakai sebagai petanda biologis peroksidase lipid dan stres oksidatif adalah MDA. Senyawa ini pertama kali digunakan pada tahun 1950 sebagai petanda kerusakan pada makanan. Saat ini MDA sering digunakan sebagai petanda stres

oksidatif khususnya pada berbagai keadaan klinis yang berkaitan dengan proses peroksidase lipid (Anggraeni, Setyaningrum and Listiawan, 2017).

Malondialdehyde ditemukan hampir di seluruh cairan biologis, termasuk plasma, urin, cairan sendi, cairan bronkoalveolar, cairan empedu, cairan getah bening, cairan mikrodialisis dari berbagai organ, cairan amnion, cairan perikardial dan cairan seminal. Plasma dan urin merupakan sampel yang paling umum digunakan karena paling mudah didapat dan paling tidak invasif. Hingga saat ini MDA merupakan marker yang paling banyak diteliti, dianggap sebagai marker peroksidase lipid in vivo yang baik pada manusia maupun pada binatang, yang signifikan akurat dan stabil dibandingkan senyawa lainnya (Yekti *et al.*, 2018)(Mulianto, 2020).

Malondialdehyde sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena berbagai alasan, yaitu : (1) Pembentukan MDA meningkat sesuai stres oksidatif, (2) Kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode, (3) Bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) Tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak diet, (5) Merupakan produk spesifik dari peroksidase lemak, (6) Terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi internal (Mulianto, 2020).

Kadar MDA dapat diukur dengan beberapa cara yaitu dengan cara tes *Thiobarbituric-reactive substance* (TBARS), dimana metode pengukuran TBARS ini dapat dilakukan dengan metode kolorimetri dan metode fluoresens. Metode pengukuran MDA yang lain adalah HPLC (*High Performace Liquid Chromatography*) yang merupakan metode pengukuran kadar MDA serum yang paling sensitif dan spesifik (Situmorang and Zulham, 2020).

Dalam suatu penelitian ditunjukkan bahwa kadar MDA pada trimester kedua sama pada cairan amnion wanita hamil yang sehat dan wanita dengan preeklampsia. Sebaliknya pada wanita dengan hipertensi yang diinduksi kehamilan ditemukan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan kontrol (Cuffe, Xu and Perkins, 2017).

Bertentangan dengan perubahan kadar MDA pada cairan amnion, beberapa penelitian menemukan peningkatan kadar MDA dalam serum plasma pada wanita yang mengalami komplikasi dalam kehamilan. Karowic-Bilinska menunjukkan peningkatan kadar MDA serum pada wanita yang mengandung bayi IUGR. Pertumbuhan janin terhambat didiagnosa melalui pengukuran biometri janin antara usia gestasi 34 dan 38 minggu dan kadar MDA diukur dalam 24 jam perawatan di rumah sakit (Karowicz-Bilinska, Kędziora-Kornatowska and Bartosz, 2007).

Pathak juga menemukan kadar MDA plasma meningkat pada ibu dengan persalinan prematur dibandingkan ibu dengan persalinan cukup bulan (Pathak *et al.*, 2010).

5. Stres Oksidatif dan Luaran Kehamilan

a. Stres Oksidatif dan Kelahiran Prematur

Kelahiran prematur didefinisikan sebagai kelahiran yang terjadi sebelum usia gestas 37 minggu, terjadi pada 5-18% kehamilan dan menyebabkan mortalitas dan morbiditas pada bayi. Kebanyakan kelahiran prematur terjadi secara spontan (dengan atau tanpa *premature rupture membrane*, PROM). Akan tetapi mekanisme tepatnya onset persalinan prematur masih belum jelas. Persalinan menginduksi perubahan ekspresi gen dari membran korioamniotik yang berfungsi sebagai respon inflamasi akut meskipun berdasarkan histopatologik tidak terdeteksi adanya kelainan (MENON, 2016).

Terdapat hipotesis yang menyebutkan bahwa apoptosis seluler mengirimkan sinyal inflamasi yang menstimulasi proses persalinan. Telah diduga bahwa persalinan berkaitan dengan perubahan pada membran plasenta yang dimediasi oleh jalur p38MAPK yang meliputi pemendekan telomere, aktivasi p38MAPK dan meningkatkan ekspresi p21 dan SA- β -galaktosidase. Stres oksidatif menginduksi kerusakan DNA dan pemendekan telomere yang menyebabkan aktivasi mediator-mediator inflamasi yang berkontribusi terhadap proses persalinan (MENON, 2016).

Persalinan prematur spontan atau PROM dicetuskan oleh penuaan plasenta prematur yang disebabkan oleh stres oksidatif yang menginduksi kerusakan jaringan intrauterin terutama membran fetus dari plasenta, vaskuler, endokrin dan disfungsi sistem imunitas.

ROS mengaktifkan NF-kappa B, yang menstimulasi ekspresi COX-2 dan inflamasi sistemik, infeksi, inflamasi atau faktor eksogen yang menghasilkan stres oksidatif menginduksi kerusakan jaringan dan menurunkan pertahanan antioksidan yang meningkatkan risiko persalinan prematur (Pérez-Rodríguez *et al.*, 2017).

Kelahiran prematur juga berkaitan dengan ROS yang memediasi ketidakseimbangan redoks (keseimbangan antara pro dan antioksidan). Pada kelahiran prematur terjadi peningkatan metabolit oksidasi pada serum plasenta dan maternal (*malondialdehyde*) disertai penurunan kadar antioksidan (GSH, selenium, GSH-T) dibandingkan kelahiran aterm (Cinkaya *et al.*, 2010).

b. Stres Oksidatif dan IUGR

Intra Uterine Growth Restriction (IUGR) juga dikenal dengan nama pertumbuhan janin terhambat (PJT) adalah gagalnya janin mencapai potensi pertumbuhan genetik. IUGR menyebabkan mortalitas dan morbiditas perinatal dan neonatal. IUGR didefinisikan ketika berat janin di bawah persentil 10 usia gestasi. Kebanyakan kematian intrauterin yang tidak dapat dijelaskan berkaitan dengan IUGR. Sekitar 76 % kematian intrauterin berkaitan dengan IUGR. Beberapa faktor risiko yang berpotensi menyebabkan IUGR antara lain: ibu merokok, infeksi, obesitas, malnutrisi dan kelainan kromosom, tetapi kebanyakan kasus masih belum jelas (Sultana *et al.*, 2017).

Penyebab paling banyak IUGR adalah disfungsi uteroplasenta karena berkurangnya aliran darah uteroplasenta maternal. Sebagaimana kita ketahui, plasenta merupakan organ utama untuk menyalurkan nutrisi dan oksigen dari ibu ke janin. Jika organ ini tidak berfungsi secara adekuat akan membatasi suplai bahan-bahan esensial untuk mendukung pertumbuhan aerobik dari janin (Sultana *et al.*, 2017).

Baru-baru ini, terdapat hipotesis yang mengatakan bahwa insufisiensi plasenta bermula pada tahap awal gestasi ketika trofoblas mencapai arteri spiral pada plasenta. Proses ini memerlukan energi yang tinggi untuk pertumbuhan sel, proliferasi dan aktivitas metabolik yang semuanya dapat menghasilkan ROS dan stres oksidatif. Invasi trofoblas ke arteri spiral yang tidak adekuat dapat terjadi ketika vili korioalantoik mengalami luka akibat stimulan atau mediator-mediator (Sultana *et al.*, 2017).

Diantara jumlah stimulus atau mediator yang berbeda, stres oksidatif memegang peranan penting. Sebagai konsekuensi, perkembangan arteri spiral yang tidak lengkap menyebabkan iskemia/hipoksia yang memperburuk stres oksidatif dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan plasenta. Kerusakan yang dihasilkan dari stres oksidatif terjadi pada membran lipid, protein, mitokondria dan nukleus DNA (Scifres and Nelson, 2009).

Kadar MDA plasma dan jaringan merupakan produk akhir oksidasi asam lemak sering dijadikan sebagai indikator pengukuran

peroksidase lipid dan stres oksidatif. Kadar MDA dan xantin oksidase (XO merupakan enzim yang merupakan generasi ROS) tinggi pada plasma maternal, plasma tali pusat dan jaringan plasenta pada pasien dengan IUGR dibandingkan dengan ibu hamil yang sehat yang memperkuat dugaan bahwa OS berperan penting dalam IUGR (Scifres and Nelson, 2009).

c. Stres Oksidatif dan Abortus

Kebanyakan abortus disebabkan karena kelainan genetik dan kromosom pada tahapan perkembangan embrio. Insidens keguguran sekitar 25 % dari seluruh kehamilan, mayoritas terjadi pada trimester pertama kehamilan. Peningkatan radikal bebas dan ROS telah berimplikasi terhadap patofisiologi terjadinya keguguran (Duhig, Chappell and Shennan, 2016).

Peningkatan tekanan oksigen secara tajam ketika darah ibu memasuki plasenta dan berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif. Sekitar 11-12 minggu usia gestasi, darah ibu mencapai ruang intervili. Tibanya darah yang teroksigenasi sebelum usia gestasi 10-11 minggu menyebabkan kerusakan sinsitiotrofoblas yang diakibatkan oleh stres oksidatif menghasilkan keguguran yang meliputi keguguran spontan dan keguguran berulang (Sultana *et al.*, 2017).

Adanya kadar yang tinggi dari marker stres oksidatif seperti residual nitrotyrosine, 4-HNE, protein 70 pada plasenta yang berasal dari keguguran menandakan bahwa peningkatan generasi ROS

disebabkan oleh perfusi maternal-plasenta prematur yang menghasilkan kerusakan oksidatif pada trofoblas dengan komplikasi berakhirnya kehamilan. Stres oksidatif pada awal kehamilan dapat mengganggu fungsi berbagai sel antara lain remodeling matriks, angiogenesis, proliferasi sitotrofoblas, migrasi dan fusi dan fungsi endokrin menyebabkan keguguran (Sultana *et al.*, 2017).

d. Stres Oksidatif dan Lahir Mati

Lahir mati merupakan salah satu komplikasi pada kehamilan didefinisikan sebagai kematian janin intrauterin setelah usia gestasi 20 minggu. Kebanyakan kasus lahir mati masih tidak dijelaskan secara pasti meskipun terdapat beberapa faktor risiko lahir mati yang telah diidentifikasi antara lain usia ibu, obesitas, rokok dan IUGR (Stacey *et al.*, 2011).

Penelitian baru-baru ini menemukan bahwa terdapat hubungan antara lahir mati dan kelainan plasenta meliputi infark, penipisan pembuluh darah, kalsifikasi dan disfungsi plasenta. Pada penelitian lainnya menunjukkan bahwa terdapat penurunan panjang telomere pada plasenta yang signifikan pada kasus lahir mati yang tidak dapat dijelaskan yang menandakan bahwa penuaan plasenta dini dan disfungsi plasenta mengakibatkan kematian janin (Ferrari *et al.*, 2016).

Penelitian lain menyimpulkan bahwa stres oksidatif menyebabkan perubahan pada protein, lipid dan DNA plasenta yang dapat menginduksi penuaan lebih lanjut sehingga menyebabkan

insufisiensi plasenta dan ketidakmampuan untuk memenuhi kebutuhan untuk pertumbuhan janin sehingga pada akhirnya menyebabkan kematian janin (Sultana *et al.*, 2017).

Tabel 3. Stres Oksidatif dan Luaran Kehamilan

Peneliti/Tahun/ Tempat	Judul	Tujuan	Subyek	Metode	Luaran
Potdar, dkk, 2009	First-trimester increase in oxidative stress and risk of small for gestational age fetus	Menginvestigasi peningkatan stress oksidatif pada awal kehamilan dan hubungannya dengan peningkatan risiko kecil masa kehamilan (KMK)	Wanita hamil risiko rendah.	<i>Case-control</i>	Kadar 8-oxodG urin pada usia gestasi 12 dan 28 minggu meningkat pada kecil masa kehamilan (KMK) dibandingkan sesuai masa kehamilan.
Min J dkk, 2009	Effect of oxidative stress on birth sizes : consideration of window from mid pregnancy to delivery	Menentukan apakah kadar stress oksidatif pada plasenta dan urin berkaitan dengan keadaan intrauterine dan melihat efek jangka panjang stress oksidatif terhadap ukuran bayi.	Wanita hamil dengan usia gestasi 24-28 minggu dari bulan oktober 2001 sampai 2003 sampai	Kohort Prospektif	Kadar 8-OhdG pada saat pertengahan kehamilan dan persalinan secara signifikan berhubungan dengan ukuran bayi pada saat lahir. Kadar stres oksidatif maternal

			persalinan.		berkaitan erat dengan ukuran lingkaran kepala.
Rajasingam dkk, 2009	A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women	Melihat hubungan luaran kehamilan dan biomarker stress oksidaif pada wanita hamil yang obes.	385 wanita hamil obesitas yang diikuti sampai proses persalinan.	kohort prospektif	IUGR berkaitan erat dengan penurunan konsentrasi asam askorbat plasma. Peningkatan insidens PE dan kelahiran prematur tidak berkaitan dengan marker stres oksidatif.
Micle dkk, 2012	The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome	Meneliti kegunaan klinik serum homosistein dan MDA sebagai marker stress oksidatif pada komplikasi kehamilan berupa risiko aborsi dan kelahiran	18 pasien risiko abortus (grup 1), 22 pasien berisiko kelahiran prematur (grup 2) dan kontrol grup	<i>Case control</i>	Kadar homosistein yang tinggi ditemukan pada grup 1 dan 2. Kadar MDA secara signifikan meningkat pada wanita hamil dengan komplikasi

		premature.	(grup 3) terdiri dari 14 wanita hamil yang sehat.		risiko terjadinya abortus dan kelahiran prematur. Pada wanita dengan risiko abortus dan kelahiran prematur ditemukan adanya peningkatan stres oksidatif dan hiperhomosisteinemia.
Mert dkk, 2012	Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction	Mengevaluasi peranan stress oksidatif dan kerusakan DNA pada preeklampsia dan IUGR.	24 pasien dengan preeklampsia, 20 pasien dengan IUGR dan 37 wanita hamil sehat diikutkan dalam penelitian ini.	<i>Nested-Case control</i>	Peningkatan stres oksidatif dan penurunan mekanisme pertahanan antioksidan berkontribusi terhadap proses terjadinya preeklampsia dan IUGR.

Weber dkk, 2014	Oxidative stress markers and micronutrient in maternal and cord blood in relation to neonatal outcome.	Meneliti hubungan stress oksidatif dan defisiensi mikronutrien terhadap berat lahir rendah, KMK dan kelahiran prematur.	ibu hamil dan bayi cukup bulan atau prematur mereka.	<i>Cross sectional</i>	Stres oksidatif (peningkatan protein karbonil (PrCarb)) berkaitan dengan berat lahir rendah, lingk kepala yang kecil dan KMK.
Fergusson dkk, 2014	Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth	Untuk melihat hubungan biomarker stress oksidatif dan kelahiran prematur.	130 ibu yang melahirkan bayi prematur dan 352 ibu yang melahirkan bayi cukup bulan	<i>Nested Case control</i>	Stres oksidatif pada ibu hamil merupakan kontributor yang penting terhadap kelahiran prematur berdasarkan subtype dan waktu paparan selama kehamilan.

Lawati dkk, 2016	The association between oxidative stress and miscarriages among Omani females attending Sultan Qaboos University Hospital	Untuk melihat pengaruh stress oksidatif terhadap abortus spontan pada wanita Omani	Terdiri dari 2 grup yaitu grup wanita dengan riwayat abortus usia 19-40 tahun dan grup kontrol merupakan wanita dengan kehamilan normal.	<i>Case control</i>	Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan langsung antara stres oksidatif dan abortus spontan
D`Souza, dkk, 2016	Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia	Meneliti hubungan peningkatan stress oksidatif pada awal kehamilan terhadap preeklampsia	Wanita hamil usia gestasi 16-20 minggu	Kohort prospektif	Wanita yang mengalami preeklampsia menunjukkan adanya peningkatan stress oksidatif pada usia kehamilan 16-20 minggu.

Venkatesh dkk, 2019	Association of antenatal depression with oxidative stress and impact on spontaneous preterm birth.	Untuk menentukan apakah depresi antenatal berkaitan dengan stress oksidatif dan inflamasi serta bagaimanakah hubungan antara depresi antenatal dan kelahiran prematur spontan yang dimediasi oleh biomarker ini.	130 kasus bayi prematur dari kelahiran kohort dan 352 bayi cukup bulan sebagai kontrol.	Nested Case control	Depresi antenatal berkaitan erat dengan peningkatan stres oksidatif (<i>8-isoprostane</i>) pada kehamilan dan berdampak pada terjadinya kelahiran prematur spontan melalui efek stres oksidatif.
------------------------	--	--	---	---------------------	--

C. Stres pada Ibu Hamil

1. Definisi Stres dalam Kehamilan

Stres merupakan suatu keadaan yang kompleks yang ditentukan oleh respon fisiologi seseorang terhadap perubahan situasi di lingkungan sekitarnya (Pais and Pai, 2018). Konsep awal dari respon terhadap stres berpusat pada homeostasis yang merupakan sebuah konsep yang merujuk pada proses regulasi diri sendiri untuk menjaga stabilitas sistem esensial dari masing-masing individu. Cohen dkk mendefinisikan stres terjadi ketika kebutuhan lingkungan melebihi kemampuan adaptasi dari individu sehingga menyebabkan terjadinya perubahan psikologik dan biologik sehingga membuat seseorang beresiko untuk terkena penyakit (Traylor *et al.*, 2020).

Stres merupakan proses untuk merasakan dan menerima ancaman dan tantangan di sekitar kita. Meskipun kehamilan sering digambarkan sebagai masa yang menyenangkan, tetapi periode ini juga merupakan periode yang dapat menyebabkan seorang wanita produktif mengalami stres yang memerlukan penyesuaian emosional yang signifikan. Stres selama kehamilan didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara kebutuhan dan kekhawatiran yang dirasakan oleh wanita hamil. Stres merupakan masalah kesehatan mental yang sangat sering dirasakan oleh wanita hamil di seluruh dunia (Engidaw, Mekonnen and Amogne, 2019).

Sejumlah faktor risiko biopsikososial berkontribusi terhadap kejadian stres dalam kehamilan. Faktor-faktor yang penting antara lain riwayat depresi, korban kekerasan dan konflik interpersonal. Wanita dengan tingkat stres yang tinggi kebanyakan berasal dari status sosioekonomi rendah, usia kurang dari 20 tahun, memiliki tingkat pendidikan yang rendah serta tidak memiliki dukungan sosial yang baik (Engidaw, Mekonnen and Amogne, 2019).

Beberapa penelitian melaporkan prevalensi stres dalam kehamilan berkisar antara 5,5-78 % dimana sekitar 78 % wanita hamil mengalami stress ringan sampai sedang dan 6 % mengalami stres tingkat tinggi. Pada penelitian yang dilakukan di Thailand didapatkan hasil prevalensi stres pada wanita hamil yang tinggal di daerah perkotaan sebesar 23,6 %. Stres pada wanita hamil berkaitan erat dengan perceraian, terpisah dari pasangan, trauma fisik atau psikologik pada keluarga, konflik pernikahan dan konflik dalam keluarga (Thongsomboon, Kaewkiattikun and Kerdcharoen, 2020).

2. Respon Hormonal Stres pada Ibu Hamil

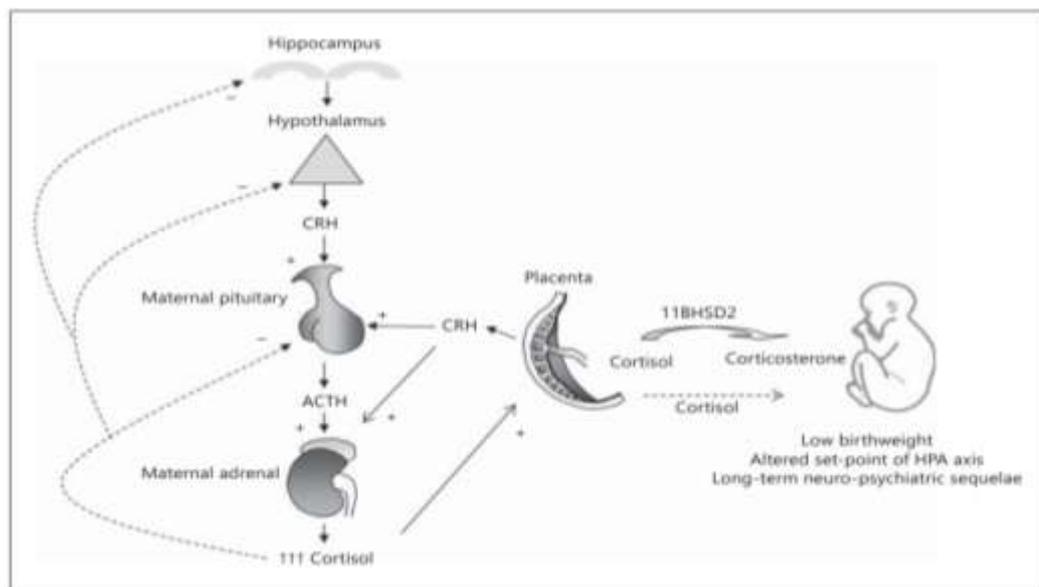
Selama kehamilan, beberapa perubahan terjadi pada regulasi sistem neuroendokrin yang didesain untuk melindungi perkembangan janin dan mendukung keberhasilan persalinan. Stres pada ibu hamil dapat mempengaruhi kehamilan dengan merusak proses tersebut. Perubahan psikologik pada wanita hamil berpotensi menurunkan respon stres dari aksis *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA) dan

mengganti profil sistem imun sebagai anti inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa stres pada ibu hamil dan infeksi secara signifikan dapat mengaktifkan respon stres HPA dan meningkatkan produksi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan menstimulasi produksi sitokin-sitokin inflamasi selama kehamilan (Coussons-Read, 2013).

Aksis HPA merupakan salah satu sistem regulasi stres. Integrasi sistem saraf dan endokrin (neuroendokrin) memegang peranan penting dalam regulasi pelepasan hormon glukokortikoid yang didominasi oleh kortisol. Kortisol merupakan produk akhir dari kaskade neuroendokrin yang dimulai dengan stimulasi sel-sel di hipotalamus. Sel-sel ini melepaskan hormone CRH yang menstimulasi pelepasan *adrenocorticotropin-releasing hormone* (ACTH). (Egliston, McMahon and Austin, 2007)

Aksis HPA memediasi respon glukokortikoid terhadap stres. CRH dilepaskan dari nukleus paraventriculer di hipotalamus sebagai respon terhadap stresor dan menstimulasi pelepasan ACTH dari kelenjar hipofisis. Pada gilirannya, ACTH menstimulasi korteks adrenal untuk mensekresi kortisol ke aliran darah. Kemudian kortisol memberi umpan balik ke reseptor-reseptor glukokortikoid dan mineralokortikoid pada hipofisis dan hipotalamus untuk meregulasi sekresi sendiri. Selama kehamilan regulasi aksis HPA mengalami perubahan yang dramatik (Duthie and Reynolds, 2013).

Kadar kortisol dalam sirkulasi meningkat 3 kali pada saat trimester 3 kehamilan. Peningkatan kortisol sebagian disebabkan oleh stimulasi estrogen pada *corticosteroid-binding globulin* yang meningkatkan bioavaibilitas kadar kortisol bebas. Sebagai tambahan plasenta juga mensekresi CRH dalam jumlah yang besar ke aliran darah ibu selama trimester kedua dan ketiga kehamilan. CRH plasenta menstimulasi kelenjar hipofisis maternal yang akan mengakibatkan peningkatan ACTH dan kadar kortisol. Pada akhirnya, kortisol maternal menstimulasi sintesis CRH plasenta yang memberikan umpan balik positif dengan meningkatkan kadar kortisol (Duthie and Reynolds, 2013).



Gambar 3. Aksis HPA dalam kehamilan

Sumber : Duthie L., 2013

Janin dilindungi dari kadar glukokortikoid ibu yang tinggi oleh enzim plasenta HSD11B2. Enzim ini mengubah glukokortikoid aktif (kortisol) menjadi glukokortikoid inaktif (kortison) yang melindungi janin dari paparan glukokortikoid yang masif. Meskipun proporsi kortisol substansial (80-90 %) dimetabolisme oleh plasenta selama kehamilan, kortisol yang masif dapat sampai ke janin dan barrier dapat menjadi lemah akibat stres pada ibu, infeksi dan inflamasi yang diikuti oleh peningkatan transfer glukokortikoid dari ibu ke janin. Pada saat kadar kortisol ibu meningkat secara masif, HSD11B2 plasenta juga akan terpengaruh sehingga mempengaruhi paparan glukokortikoid janin. Pada wanita hamil sulit untuk mengukur aktivitas HSD11B2 sehingga pengukuran kortisol pada cairan amnion dan kortisol pada ibu sering digunakan sebagai alat ukur utama untuk mengetahui paparan glukokortikoid janin (Duthie and Reynolds, 2013).

Stres pada ibu sering dikaitkan dengan peningkatan kadar kortisol endogen ibu. Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya bahwa hormon kortisol memegang peranan penting dalam perkembangan janin. Selama kehamilan, kadar kortisol ibu meningkat 2-4 kali. Peningkatan ini memiliki pengaruh yang positif pada perkembangan saraf. Akan tetapi, paparan janin terhadap kortisol ibu yang masif akan mengakibatkan kegagalan perkembangan otak sebagai hasil dari neurotoksik. Pada penelitian hewan coba

menunjukkan bahwa paparan terhadap stres menginduksi peningkatan yang signifikan sekresi kortisol ibu dengan mengaktifkan aksis HPA. Peningkatan kadar kortisol mencapai janin dan memodifikasi aktivitas aksis HPA janin. Modifikasi ini akan memberikan efek yang buruk pada pertumbuhan dan perkembangan janin melalui mekanisme endokrin yang sangat kompleks. Pada hewan coba, stres juga menghambat efek dari enzim HSD11B2 yang mengkonversi kortisol menjadi kortison sehingga mengakibatkan peningkatan kadar kortisol pada cairan amnion yang berpengaruh pada fungsi HPA janin (Nath *et al.*, 2017).

Paparan glukokortikoid yang berlangsung lama akan memberikan efek yang buruk terhadap struktur dan fungsi saraf terutama area yang kaya akan reseptor kortisol. Salah satu target utama adalah hipokampus yang merupakan komponen pusat sistem limbik yang sangat penting dalam proses pembelajaran dan memori. Pada penelitian *cross-sectional* pada hewan coba dan manusia menunjukkan bahwa paparan masif glukokortikoid berkaitan erat dengan atrofi sel-sel dendrit, menghambat neurogenesis saat dewasa dan pada kasus yang berat menyebabkan kematian sel-sel saraf (Egliston, McMahon and Austin, 2007).

Kadar kortisol yang tinggi pada wanita hamil yang mengalami stres akan menurunkan sensitivitas limfosit terhadap glukokortikoid dengan cara berikatan dengan reseptor glukokortikoid yang

menyebabkan terjadinya resistensi terhadap steroid sehingga terjadi peningkatan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi. Selain itu, stres pada ibu mempengaruhi kadar penanda inflamasi di sirkulasi dengan meningkatkan sitokin-sitokin proinflamasi antara lain Interleukin (IL)-1b, IL-6, *Tumor Necrosis Factor* (TNF) α , dan menurunkan sitokin anti inflamasi IL-10. Marker inflamasi ini menurunkan respon sistem imun dan meningkatkan luaran kehamilan yang buruk (Traylor *et al.*, 2020).

3. Efek Stres Ibu Hamil Terhadap Luarannya Kehamilan

Stres pada ibu baik yang disebabkan oleh stressor yang berasal dari faktor psikologik, budaya maupun lingkungan dapat merugikan kehamilan serta kesehatan ibu dan janin. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa stres ringan, sedang maupun berat dapat memberikan efek yang negatif pada luarannya kehamilan dan mempengaruhi perkembangan psikologik dan tingkah laku di kemudian hari (Coussons-Read, 2013).

Peningkatan kadar kortisol dan CRH memberikan efek negatif jangka pendek maupun jangka panjang terhadap kesehatan ibu dan janin. Efek jangka pendek dari peningkatan CRH berkaitan dengan disfungsi plasenta meliputi invasi trofoblas dan vaskularisasi plasenta yang buruk sehingga mengakibatkan terjadinya IUGR dan preeklampsia. Peningkatan kadar kortisol juga dikaitkan dengan meningkatnya sitokin proinflamasi dan rendahnya sitokin anti inflamasi. Efek jangka panjang dari paparan glukokortikoid yang masif

berkaitan dengan fungsi jangka panjang aksis HPA antara lain depresi, hipertensi, DM tipe 2, dan gangguan kognitif (Stewart *et al.*, 2015).

Terdapat beberapa penelitian yang menghubungkan antara stres pada ibu hamil dengan luaran kehamilan berupa berat lahir bayi. Fenling, dkk mengemukakan terdapat hubungan negatif yang signifikan antara tingkat kecemasan pada ibu hamil dan berat lahir bayi. Skor kecemasan dan kadar kortisol ibu berbanding terbalik dengan berat lahir bayi (Fan *et al.*, 2018). Pada penelitian yang lain juga menunjukkan hasil yang hampir sama dimana pada semua bayi, stres yang tinggi pada ibu berkaitan dengan penurunan panjang lahir bayi. Pada bayi wanita, stres tingkat sedang dan tinggi pada ibu hamil berkaitan dengan penurunan berat badan lahir dan lingkaran kepala bayi. Pada wanita, stres yang tinggi meningkatkan risiko terjadinya luaran kelahiran yang buruk sebesar 2,4 kali (Ae-Ngibise *et al.*, 2019).

Mekanisme kadar kortisol ibu mempengaruhi pertumbuhan janin diduga melalui kemampuan kortisol ibu melalui plasenta. Secara normal barrier plasenta (meliputi HSD11B2 dan P-glikoprotein) membatasi paparan janin terhadap kortisol ibu. Akan tetapi pada kasus terjadi peningkatan kadar kortisol ibu dan atau terdapat defisiensi HSD11B2 meningkatkan kortisol aktif ibu melewati plasenta sehingga menghasilkan peningkatan kadar kortisol janin. Paparan janin terhadap kortisol yang masif dapat menghambat pertumbuhan

janin dengan mendisregulasi aktivitas sistem saraf otonom janin dan memobilisasi penyimpanan energi janin melalui glikogenolisis menyebabkan pengeluaran kalori yang besar. Jalur potensial lainnya melalui mekanisme Kerjasama kortisol dengan norepinefrin menginduksi vasokonstriksi arteri uterine sehingga mengakibatkan penurunan aliran darah uterin. Terbatasnya pasokan oksigen dan nutrien ke janin mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin (Goedhart *et al.*, 2010).

Penelitian di Malawi mendapatkan hasil bahwa kadar kortisol berbanding terbalik dengan durasi gestasi dan berat badan lahir tetapi tidak berkaitan dengan panjang badan berdasarkan usia dan lingkaran kepala. Stres yang terjadi pada usia gestasi 36 minggu secara signifikan berkaitan dengan bayi baru lahir yang pendek. Tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan risiko kecil masa kehamilan, kelahiran prematur dan berat lahir rendah (Stewart *et al.*, 2015).

Stres pada ibu hamil juga dapat menyebabkan terjadinya kelahiran prematur. Aksis HPA merupakan mekanisme neuroendokrin utama yang memediasi hubungan antara stres dengan kelahiran prematur. Kortisol berkontribusi terhadap peningkatan produksi prostaglandin dan mendownregulasi enzim-enzim yang memetabolisme prostaglandin. CRH juga berperan penting terhadap kelahiran prematur. CRH menstimulasi produksi prostaglandin janin

yang menyebabkan terjadinya kontraksi prematur miometrium. Sebagai tambahan CRH juga menstimulasi hormon steroid mengakibatkan biosintesis estrogen dan mengaktifasi miometrium. CRH juga berkaitan dengan aktivasi HPA janin menyebabkan aktivasi uterus (Shapiro *et al.*, 2013).

Stres pada maternal dapat menyebabkan efek yang persisten pada tingkah laku, fisik dan fungsi imun sepanjang hidup bahkan sampai menurun ke generasi berikutnya. Penelitian menunjukkan bahwa adanya efek yang persisten terhadap perkembangan dan tingkah laku anak dari ibu yang mengalami stres dalam kehamilan (Coussons-Read, 2013). Hal yang sama juga dikemukakan oleh Nath, dkk bahwa distress psikologik yang dialami ibu baik cemas ataupun depresi selama kehamilan akan memberikan efek samping terhadap pertumbuhan dan perkembangan anak di kemudian hari (Nath *et al.*, 2017).

Gangguan perkembangan anak kemungkinan besar disebabkan oleh karena glukokortikoid yang dilepaskan pada saat ibu mengalami stres akan memasuki sirkulasi janin kemudian masuk ke sistem saraf janin. Hipokampus yang memiliki banyak reseptor glukokortikoid merupakan salah satu daerah yang sensitif terhadap stres pada ibu dan janin. Gangguan kognitif dan memori diobservasi pada anak dari ibu yang mengalami stress selama kehamilan. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan adanya gangguan pada

perkembangan sistem hipokampus. Peningkatan hormone stres pada janin diinduksi oleh stres maternal mempengaruhi perkembangan hipokampus dengan berikatan pada reseptor-reseptor glukokortikoid yang memberikan efek neurotoksik dengan menurunkan arborisasi dari sel-sel dendrit (Coussons-Read, 2013).

Pada penelitian lain menunjukkan bahwa stres pada maternal dan prenatal berkaitan erat dengan luaran penyakit kardiovaskuler dan metabolik pada bayi dan anak. Pada sistematik review yang terdiri dari 45 penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi didapatkan hasil bahwa aksis HPA memegang peranan penting dalam modifikasi lingkungan intra uterin yang mengakibatkan penyakit kardio-metabolik di kemudian hari. Stres maternal berkaitan erat dengan luaran kardio-metabolik yang jelek seperti obesitas, hiperglikemia, resistensi insulin, DM, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskuler, hipertensi, pertumbuhan janin terhambat sehingga menurunkan berat lahir, kelenjar adrenal dan pankreas (Eberle *et al.*, 2021).

Tabel 4 Stres, Kadar Kortisol dan Luaran Kehamilan

Peneliti/Tahun/ Tempat	Judul	Tujuan	Subyek	Metode	Luaran
Davis, dkk, 2010 California	The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development.	Melihat hubungan kadar kortisol maternal dan stres psikososial dengan perkembangan kognitif bayi.	Wanita hamil dan 125 bayi cukup bulan	Kohort	Kadar kortisol maternal dan kecemasan selama kehamilan mempengaruhi perkembangan bayi.
Goedhart, dkk, 2010 Amsterdam	Maternal cortisol and offspring birthweight: results from a large prospective cohort study.	Menguji hubungan kadar kortisol maternal dengan berat badan lahir dan risiko kecil masa kehamilan.	Wanita hamil dengan usia gestasi 13 minggu.	Kohort	Problem psikososial tidak berkaitan dengan kadar kortisol maternal. Tidak ditemukan hubungan antara kadar kortisol pada awal kehamilan dengan BBLR dan KMK.

<p>Umba, dkk, 2014 Kinsha Kongo</p>	<p>Maternal stress and pregnancy outcomes</p>	<p>Untuk melihat besarnya stres pada wanita hamil, profil klinik wanita hamil yang mengalami stress dan luaran maternal dan perinatal yang buruk akibat stres.</p>	<p>1082 wanita hamil</p>	<p><i>Case-control</i></p>	<p>Luaran kehamilan organik seperti infeksi, gastritis, hipertensi dan persalinan prematur lebih sering terjadi pada wanita hamil yang mengalami stres. Prematuritas, BBLR dan kematian perinatal secara signifikan lebih sering terjadi pada bayi yang lahir dari ibu yang mengalami stres.</p>
<p>Stewart, dkk, 2015 California</p>	<p>Maternal cortisol and stress are associated with birth outcomes, but are not affected by lipid-based nutrient supplements (LNS)</p>	<p>Untuk melihat hubungan kadar kortisol dan stres pada ibu dengan luaran kehamilan serta</p>	<p>1391 wanita hamil</p>	<p><i>Randomized controlled trial</i></p>	<p>Kadar kortisol saliva maternal memiliki hubungan yang kuat dengan berat lahir dan</p>

	during pregnancy: an analysis of data from a randomized controlled trial in rural Malawi.	membandingkan efek pemberian LNS terhadap kadar kortisol dibandingkan MMN dan IFA			durasi gestasi di kota Malawi tetapi tidak mendukung hipotesis yang mengatakan bahwa pemberian LNS pada wanita hamil mempengaruhi konsentrasi kortisol saliva.
Isaksson, dkk, 2015 Nicaragua Swedia	High maternal cortisol levels during pregnancy are associated with more psychiatric symptoms in offspring at age of nine- a prospective study from Nicaragua.	Untuk mengevaluasi hubungan paparan stres pada ibu hamil dengan efek negatif terhadap kesehatan yang meliputi gejala psikiatrik.	Wanita hamil	Kohort prospektif	Paparan intrauterin terhadap peningkatan kadar kortisol berkaitan dengan gejala psikologik yang tinggi pada saat usia anak 9 tahun.

Nath, dkk, 2017 India	Effect of prenatal exposure to maternal cortisol and psychological distress on infant development in Bengaluru, southern India: a prospective cohort study.	Menilai hubungan distress psikologik pada ibu dan kadar kortisol dengan perkembangan kognitif dan motoric bayi.	2612 wanita hamil	Kohort prospective	Stres psikologik maternal selama kehamilan memberikan pengaruh yang jelek terhadap pertumbuhan dan perkembangan.
Fan, dkk, 2018 China	The relationship between maternal anxiety and cortisol during pregnancy and birth weight of Chinese neonates.	Menentukan hubungan antara kecemasan pada ibu dan kadar kortisol dengan berat lahir.	216 wanita hamil	Kohort prospektif	Skor kecemasan dan kadar kortisol maternal berbanding terbalik dengan berat lahir bayi.
Peterson, dkk, 2020 USA	Prenatal maternal cortisol levels and infant birth weight ini a predominately low income Hispanic cohort.	Menilai hubungan kadar kortisol dengan berat badan lahir bayi.	240 ibu dan bayi	Kohort prospektif	Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara respon stres maternal dengan berat badan lahir bayi.

Eberle, dkk, 2021 Jerman	Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: a systematic scoping review.	Mereview penelitian-penelitian yang berfokus pada dampak stres maternal terhadap efek samping kardio-metabolik di kemudian hari.	45 penelitian	Sistematik review	Stres maternal berkaitan erat dengan luaran kardio-metabolik yang buruk antara lain obesitas, hiperglikemia, resistensi insulin, DM, sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular, hipertensi dan pertumbuhan janin terhambat.
--------------------------------	---	--	------------------	----------------------	--

D. Intervensi Kelor (*Moringa oleifera*) pada Ibu Hamil

1. Komposisi Nutrisi Kelor

Moringa oleifera (*Moringaceae*) termasuk genus *Moringa* yang terdiri dari 13 spesies yang digunakan secara luas. *Moringa oleifera* dikenal dengan berbagai macam nama seperti *Horseradish tree*, *Drumstick tree*, *Guiligandja*, *Gawandalahai* dan lainnya. *Moringa oleifera* atau *Moringa pterygosperma* merupakan tanaman asli dari pegunungan Himalaya dari Pakistan utara sampai India selatan. Tanaman ini sekarang dibudidayakan di seluruh daerah tropis dan sub-tropis seperti Pakistan, Arab, Amerika, Filipina, Kamboja, Afrika dan negara lainnya. Berbagai bagian dari tanaman kelor ini sangat populer digunakan oleh masyarakat luas sebagai terapi farmakologi yang dikuatkan oleh para peneliti. Pada awalnya, kelor ini dibudidayakan untuk daunnya yang kaya akan nutrisi yang digunakan untuk mencegah dan mengobati malnutrisi. Tetapi berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa selain daun, bunga, biji kelor juga sebagai sumber makanan yang bernilai nutrisi tinggi (Saa *et al.*, 2019)(Brilhante *et al.*, 2017).

Kelor merupakan tanaman yang kaya akan nutrisi karena mengandung berbagai fitokimia yang penting yang bisa didapatkan pada daun dan bijinya. *Moringa* dilaporkan merupakan sumber asli yang sangat baik dari protein, kalsium, besi, kalium, vitamin, asam amino esensial, antioksidan dan karotenoid yang cocok untuk mencegah dan mengobati malnutrisi khususnya pada anak, bayi dan

ibu hamil di berbagai negara berkembang dimana masalah malnutrisi merupakan prioritas utama (Alegbeleye, 2018). Berdasarkan fakta, kelor dilaporkan memiliki kandungan vitamin C 7 kali lebih kuat dari jeruk, vitamin A 10 kali dari wortel, kalsium 17 kali dari susu, protein 9 kali dari yogurt, kalium 15 kali dari pisang dan besi 25 kali dari bayam (Gopalakrishnan, Doriya and Kumar, 2016).

Setiap bagian dari kelor merupakan gudang nutrisi yang penting. Daun kelor kaya akan mineral seperti kalsium, kalium, seng, magnesium, besi dan tembaga. Vitamin seperti beta-karoten dari vitamin A, vitamin B seperti B6 dan B3, vitamin C, D, E dan asam folat juga terdapat pada daun kelor (Kasolo *et al.*, 2010). Daun kelor juga memiliki kadar kalori yang rendah sehingga dapat digunakan untuk diet bagi penderita obesitas. Bubuk daun kelor dapat digunakan sebagai pengganti tablet besi dalam terapi anemia. Daun kelor juga mengandung seng 25,5-31,03 mg/kgbb yang sangat penting untuk pertumbuhan sel sperma dan juga untuk sintesis DNA dan RNA (Gopalakrishnan, Doriya and Kumar, 2016).

Tabel 5. Kandungan Makronutrien Daun, Polong dan Biji Kelor

Nutrien	Kelor (gr/100 gr tanaman)		
	Daun	Polong	Biji
Protein	25,0-30,3	6,7-43,5	29,4-38,3
Lemak	0,1-10,6	0,1-5,1	30,8-41,2
Karbohidrat	0,1-43,9	0,1-38,2	0,1-21,1
Serat	0,1-28,5	0,1-27,0	0,1-7,2

Tabel 6. Kandungan Mikronutrien Daun, Polong dan Biji Kelor

Nutrien	Kelor (mg/100 gr tanaman)		
	Daun	Polong	Biji
Kalsium	440-3650	30,0-237,7	263,5
Magnesium	24-1050	9,6-83,4	78,4
Sulfat	137-925	137	TD
Natrium	164-272,1	210,5	TD
Kalium	259-20.616	259,0-2097,2	TD
Fosfor	70-300	110,0-194,3	TD
Besi	0,85-126,20	4,4-15,5	44,8
Seng	0,16-3,30	TD	TD
Tembaga	0,6-1,1	2,7-3,5	1,3
Vitamin A	6,78-18,90	TD	TD
Vitamin B2	0,05-20,50	TD	TD
Vitamin B3	0,8-8,2	TD	TD
Vitamin B7	423	TD	TD
Vitamin B12	0,06-2,64	TD	TD
Vitamin C	17,3-220,0	TD	TD
Vitamin E	77	TD	TD

TD : Tidak ditentukan

Sumber : Raimunda, 2017

2. Manfaat Kelor

Kelor sering disebut sebagai obat mujarab dan dapat digunakan untuk mengobati lebih dari 300 penyakit. Kelor telah digunakan dalam jangka waktu lama sebagai obat herbal oleh orang India dan Afrika. Adanya kandungan fitokimia menjadikan kelor sebagai agen medik. Kelor dapat bekerja sebagai stimulan jantung dan sirkulasi darah, menekan tumor, antipiretik, antiepileptik, anti-inflamasi, anti ulkus, anti spasmodik diuretik, anti hipertensi,

hipoglikemik, menurunkan kadar kolesterol, antioksidan, antibakterial, anti jamur, anti diabetik, anti asma dan sebagai hepatoprotektif. Kelor telah digunakan sebagai obat tradisional untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Kelor juga digunakan sebagai pengobatan alternatif di berbagai belahan dunia untuk mengobati alergi, inflamasi dan penyakit lainnya. Pada beberapa negara, kelor telah dikonsumsi oleh pasien yang mengalami diabetes, hipertensi dan HIV/AIDS (Alegbeleye, 2018).

3. Efek Anti-inflamasi

Efek anti inflamasi dari kelor telah dilaporkan dalam berbagai penelitian. Pada penelitian yang dilakukan pada tikus, ekstrak kelor menurunkan edema seperti pada kelompok yang diberikan fenilbutazon, obat *non-steroid anti-inflammatory* (NSAID) dengan efek analgesik dan antipiretik. Banyak komponen bioaktif yang terkandung dalam kelor yang berfungsi sebagai anti inflamasi seperti quercetin yang akan menghambat aktivasi *nuclear factor kB* (NF-kB) yang merupakan tahap penting dalam proses inflamasi. Selain itu kelor juga memiliki komponen bioaktif lainnya seperti *flavonoid*, *phenolic acids*, yang bekerja sebagai anti-inflamasi.

Dalam suatu penelitian yang dilakukan pada tikus juga telah ditunjukkan bahwa ekstrak daun kelor dan quercetin meregulasi ekspresi iNOS, interferon gamma (IFN- γ) dan C-reactive protein (CRP) dan menurunkan TNF- α dan pelepasan IL-6.

4. Efek Antioksidan

Aktivitas antioksidan kelor terutama terletak pada ekstrak daun, polong dan biji. Adanya kandungan flavonoid dan fenol pada kelor khususnya pada daun kelor menurunkan kerusakan oksidatif melalui inhibisi pada peroksidasi lipid, nitrit oksida dan menginduktisi degradasi deoksiribosa sehingga mencegah radikal-radikal bebas (Singh *et al.*, 2009).

Penelitian pada tikus diabetik dan normal menunjukkan bahwa terapi ekstrak daun kelor secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim-enzim SOD, katalase dan GSF dan menurunkan peroksidase lipid (Jaiswal *et al.*, 2013). Dalam sebuah penelitian pada 60 wanita postmenopause menunjukkan bahwa suplementasi bubuk daun kelor selama 3 bulan secara signifikan menurunkan kadar MDA serum yang merupakan turunan peroksidase lipid dan meningkatkan kadar asam askorbat, SOD dan GPx yang merupakan indikator antioksidan dari kelor (Brilhante *et al.*, 2017).

5. Efek Antimikroba

Potensi antimikroba daun kelor telah dibuktikan dalam berbagai penelitian. Efek potensial ini berkaitan dengan kandungan *benzyl-isothiocyanate* yang menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat mekanisme pada membran dan sintesis enzim dari bakteri. Selain itu aktivitas antibakteri dari ekstrak daun kelor dikaitkan dengan *gallic acid* dan *tannin* yang dapat menghambat pertumbuhan *Vibrio spp.* *Saponin*, *tannin*, *isothiocyanate* dan

komponen fenolik seperti alkaloid dan flavonoid yang memiliki kemampuan inhibisi (Brilhante *et al.*, 2017).

Potensi antivirus dari ekstrak biji kelor dilaporkan dapat melawan Epstein-Barr virus, herpes simpleks virus tipe 1. Sebagai tambahan, ekstrak daun kelor menghambat replikasi virus hepatitis B dan sintesis nanopartikel ekstrak biji kelor menurunkan menstabilkan aktivitas virus dengue tipe 2. Biokomponen utama yang berkaitan dengan aktivitas antivirus adalah isocyanate dan niaziminin. Selain ini, masih banyak lagi penelitian tentang potensi antivirus kelor (Brilhante *et al.*, 2017).

6. Efek Anti Kanker

Kelor dilaporkan memiliki efek terapeutik yang potensial untuk melawan kanker, artritis rheumatoid, diabetes dan penyakit lainnya. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Budda, dkk dikemukakan bahwa polong kelor dapat menjadi agen kemopreventif yang potensial. Adanya kandungan asam lemak dalam kelor dikaitkan dengan agen kemopreventif yang potensial dari kelor. Adanya niazimicin dan glucomoringin juga telah dilaporkan menghambat proliferasi sel tumor (Razis, Ibrahim and Kntayya, 2014).

Ekstrak kelor bekerja sebagai penginduksi bifungsional, menginduksi enzim-enzim di kedua fase yaitu I dan II. Kelor dilaporkan memperbaiki kadar sitokrom b5 hepatic, sitokrom p450 dan glutathione-S-transferase (GST). Ekstrak biji kelor ditunjukkan memiliki inhibisi pertumbuhan sel kanker selektif yang dapat mencapai

95 % pada sel-sel neuroblastoma. Purwal dkk melaporkan bahwa tumor yang diterapi dengan ekstrak metanolik yang berasal dari daun dan buah kelor menunjukkan perlambatan pertumbuhan yang mengindikasikan pengecilan sel tumor (Razis, Ibrahim and Kntayya, 2014).

7. Efek Anti Hiperglikemik

Beberapa penelitian awal telah mendemonstrasikan potensi kelor dalam pengobatan hiperglikemia dan dislipidemia terutama diabetes tipe 2. Hal ini didasari oleh kemampuan kelor untuk meregulasi kadar glukosa darah. Kelor secara signifikan menurunkan glukosa serum dan nitrit oksida yang seiring meningkatkan kadar insulin serum dan protein. Kelor meningkatkan kadar antioksidan pada jaringan pankreas yang bergabung dengan penurunan kadar *Thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS). Terapi kelor secara signifikan menurunkan kadar glukosa puasa, meningkatkan glutathione dan menurunkan MDA. Efek anti hiperglikemik dari daun kelor dikaitkan dengan inhibitor sukrosa pada usus halus meskipun efek ini tidak dapat dijelaskan secara efektif melalui respon daun kelor terhadap tes toleransi glukosa (Alegbeleye, 2018).

8. Intervensi Kelor dan Stres pada Ibu Hamil

Dalam beberapa penelitian telah dilaporkan bahwa kelor mengandung komponen antioksidan non enzimatis yang kuat untuk membersihkan radikal bebas dan mencegah terjadinya kerusakan

DNA oksidatif. Ekstrak daun kelor berisi polifenol, flavonoid dan fenol sebagai komponen antioksidan yang memelihara sel dari radikal bebas. Metabolisme dari polifenol dapat menetralkan radikal bebas dengan mendonasikan elektron atau atom hidrogen untuk menghambat generasi radikal bebas atau dengan menginaktivasi prekursor radikal bebas. Polifenol seperti Fe^{2+} dan secara langsung menurunkan reaksi fenton sehingga mencegah oksidasi oleh radikal hidroksil (Cheng *et al.*, 2017).

Selain itu, daun kelor juga mengandung beberapa mikronutrien (vitamin dan mineral) antara lain vitamin C, E dan A, besi, seng, asam folat dan selenium yang bekerja sebagai kofaktor enzim atau sebagai bagian dari struktur protein (metaloenzim) yang berperan penting dalam sintesis dan perbaikan DNA, mencegah kerusakan oksidatif DNA dan mempertahankan metilasi DNA. Besi dan mikronutrien lain (Zn, Se, asam folat, vitamin C, vitamin E, vitamin A) yang sangat penting dalam menjaga DNA dari kerusakan oksidatif (Khuzaimah *et al.*, 2015)(Fenech, 2011).

Vitamin C dapat menurunkan kematian sel oksidatif, mencegah apoptosis dan melindungi gen dari ROS. Vitamin E (*α-tocopherol*) merupakan vitamin larut dalam lemak yang bekerja pada membrane lipid dan berinteraksi sinergis dengan vitamin C. Fungsi utama vitamin E sebagai antioksidan yang bekerja mencegah lipid peroksidase (Mousa, Naqash and Lim, 2019). Zink berfungsi melindungi sel dari kerusakan oksidatif dengan cara menstabilkan

membran, mencegah enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* (NADPH-Oxidase) yang merupakan sebuah enzim pro-oksidan, dan menginduksi sintesis metalotionin. Metalotionin berperan dalam menurunkan radikal bebas hidroksil (OH) dan ROS (Marreiro *et al.*, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan pada wanita post menopause untuk menilai efek suplementasi bubuk daun kelor dan bayam pada kadar antioksidan darah dan marker stress oksidatif. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan serum retinol, serum asam askorbat, GPx, SOD dan MDA secara signifikan pada kelompok yang mendapat suplementasi bubuk daun kelor dan bayam (Kushwaha, Chawla and Kochhar, 2014). Khuzaimah, dkk juga meneliti efek madu dan ekstrak daun kelor untuk mencegah kerusakan DNA pada perokok pasif ibu hamil. Dari hasil penelitian didapatkan adanya penurunan kadar MDA pada wanita hamil yang mendapat madu dan ekstrak daun kelor (Khuzaimah *et al.*, 2015).

Kadar *8-hydroxy-2`deoxyguanosine* (8-OHdG) yang merupakan salah satu marker stress oksidatif mengalami penurunan pada kelompok yang mendapat ekstrak daun kelor dan IFA dibandingkan kelompok yang hanya mendapat IFA walaupun tidak signifikan (Otoluwa *et al.*, 2014). Pada penelitian lain yang dilakukan Zakiah, dkk di Takalar yang meneliti efek suplemen daun kelor dan royal jelly pada wanita hamil yang mengalami anemia didapat hasil yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar MDA pada

kedua kelompok dan perbedaan antara kedua kelompok tidak signifikan (Zakiah, Hadju and Ariyandy, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan Muis, dkk untuk menilai efek ekstrak daun kelor terhadap stres kerja dan status nutrisi pada wanita hamil pekerja sektor informal dilaporkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari tingkat stres kerja, kerusakan oksidatif dan status nutrisi ibu hamil sebelum dan sesudah suplementasi ekstrak daun kelor (Muis *et al.*, 2015). Pada *systematic review* untuk mengevaluasi efek potensial dari kelor, madu dan keduanya dibandingkan dengan IFA terhadap luaran kehamilan menunjukkan bahwa daun kelor dalam bentuk ekstrak dan bubuk, begitu pula dengan madu dapat memperbaiki berat badan dan kadar hemoglobin ibu serta berat bayi baru lahir. Selain itu kedua intervensi dapat menurunkan stres dan melindungi ibu dan bayi dari efek negatif stres oksidatif (Hadju, Dassir, *et al.*, 2020).

Selain berfungsi sebagai antioksidan untuk mencegah stres oksidatif pada wanita hamil, kelor juga bermanfaat untuk menurunkan stres dan kadar kortisol ibu hamil. Kandungan polifenol yang tinggi dalam daun kelor dapat berfungsi sebagai sedatif untuk mengurangi gejala-gejala gangguan cemas atau depresi yang sering dialami oleh ibu hamil. Selain itu daun kelor juga mengandung GABA (*gamma-aminobutyric acid*) yang merupakan asam amino non-esensial yang membantu mempertahankan fungsi otak normal dengan memblokir impuls-impuls akibat stres mencapai reseptor-

reseptor pada sistem saraf pusat. Kandungan pada daun kelor berupa polifenol dan *tocopherol* diduga dapat menstabilkan aksis HPA sehingga menurunkan kadar kortisol pada ibu hamil (P *et al.*, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh hasni didapatkan bahwa rerata stres pada kelompok yang mendapat tepung daun kelor menurun dibandingkan kelompok yang mendapat Fe. Begitu pula kadar kortisol mengalami penurunan pada kelompok yang mendapat tepung daun kelor sehingga disimpulkan terdapat pengaruh pemberian tepung daun kelor pada ibu hamil terhadap stres dan kadar kortisol (Hasni, 2018).

Hal yang sama juga didapatkan dalam sebuah penelitian yang membandingkan efek madu dan kelor terhadap stres dan kadar kortisol pada wanita hamil di Maros. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian madu dan kelor pada wanita hamil memiliki dampak yang besar dalam menurunkan stres dan kadar kortisol (DelvicaSahertian, WernaNontji and ..., 2021). Penelitian ini juga sejalan dengan florensia yang menunjukkan bahwa terdapat efek yang signifikan pemberian kelor dan royal jelly dalam menurunkan tingkat stres dan kadar kortisol pada ibu hamil anemia (P *et al.*, 2020).

9. Intervensi Kelor dan Luaran Kehamilan

Daun kelor memiliki berbagai nutrisi yang potensial yang mengandung karbohidrat, lemak, protein, asam amino esensial dan berbagai jenis mikronutrien seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E dan besi dalam jumlah yang tinggi (Nadimin *et al.*, 2020a). Kandungan vitamin C nya lebih tinggi dari jeruk, vitamin A lebih tinggi dari wortel, kalsium lebih tinggi dari susu dan besi lebih tinggi dari bayam. Oleh karena memiliki kandungan nutrisi yang lengkap dan tinggi sehingga daun kelor di beberapa negara telah digunakan untuk mencegah dan mengobati malnutrisi pada ibu dan anak (Hadju, Marks, *et al.*, 2020).

Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya bahwa kelor dikenal sebagai pohon obat karena memiliki banyak khasiat sehingga digunakan untuk mengobati berbagai jenis penyakit. Kelor dapat bertindak sebagai antimikroba, anti kanker dan sebagai anti diabetik. Kelor dapat berfungsi sebagai antioksidan yang menghambat stres oksidatif sehingga suplementasi kelor bermanfaat bagi kesehatan khususnya pada wanita hamil sehingga dapat memperbaiki luaran kehamilan (Muhammad Syafruddin Nurdin, Andi Imam Arundhana Thahir, 2018).

Pada beberapa penelitian telah dilaporkan efek suplementasi daun kelor terhadap peningkatan hemoglobin (Hb) wanita hamil. Dosis ekstrak daun kelor 1400 mg per hari secara signifikan menaikkan kadar hemoglobin dibandingkan kelompok kontrol

(Suzana *et al.*, 2017). Pada penelitian terhadap wanita prakonsepsi didapatkan hasil adanya perbedaan yang signifikan pada konsentrasi hemoglobin antara kelompok yang mendapat ekstrak daun kelor dan MMN dengan kelompok kontrol yang hanya mendapat MMN sehingga daun kelor dapat dijadikan sebagai alternatif sebagai penambah darah disamping tablet MMN (Mustapa *et al.*, 2020).

Suplementasi ekstrak daun kelor juga memiliki efek yang positif terhadap pencegahan berat lahir rendah. Pemberian 2 gr bubuk daun kelor tiap hari selama 2 bulan selama trimester 3 kehamilan efektif dalam memperbaiki indikator status kesehatan pada wanita hamil dan dapat meningkatkan berat lahir bayi pada wanita hamil yang mengalami anemia sedang (Hadju, Marks, *et al.*, 2020). Pada sistematik review dari 6 penelitian mengenai efek suplementasi daun kelor dan madu terhadap berat plasenta dan berat lahir dilaporkan bahwa wanita hamil yang mendapat madu dan kelor dan IFA memiliki berat plasenta dan berat lahir yang lebih tinggi dibandingkan wanita hamil yang menerima kelor dan IFA (Hadju, Dassir, *et al.*, 2020).

Hasil penelitian yang sama juga didapatkan oleh penelitian yang dilakukan di Jeneponto oleh Arundhana, dkk yang melaporkan bahwa wanita hamil yang mendapat suplementasi daun kelor melahirkan bayi dengan berat badan yang lebih baik dibandingkan

suplementasi besi. Rasio plasenta dan berat lahir juga rendah pada kelompok besi. Faktor yang paling banyak menyebabkan berat lahir rendah adalah wanita yang tidak bahagia dengan kehamilannya. Pemberian ekstrak daun kelor selama kehamilan juga dapat mencegah terjadinya stunting pada anak (Basri *et al.*, 2021).

Tabel 7. Intervensi Daun Kelor, Stres Oksidatif, Kadar Kortisol dan Luaran Kehamilan

Peneliti/Tahun/ Tempat	Judul	Tujuan	Subyek	Metode	Luaran
Otoluwa, A., dkk, 2014 Luwuk, Indonesia	Effect of moringa oleifera leaf extracts supplementation in preventing maternal DNA damage	Menilai efek suplementasi ekstrak daun kelor dalam mencegah kerusakan oksidatif DNA maternal	76 wanita hamil	RCT	Tidak ada perbedaan signifikan pada kadar 8-OHdG antara grup yang mendapat ekstrak daun kelor dan IFA dengan grup yang hanya mendapat IFA
Muis, M. 2014 Makassar, Indonesia	Effect of moringa leaves extract on occupational stress and nutritional status of pregnant women informal sector workers	Menilai efek ekstrak daun kelor pada wanita hamil pekerja informal terhadap tingkat stres kerja dan status gizi termasuk Hb dan lingkaran atas (LLA)	Wanita hamil pekerja informal	Double-blind RCT	Pemberian ekstrak daun kelor pada wanita hamil pekerja informal dapat mengurangi stres dan meningkatkan LLA tetapi tidak dapat meningkatkan kadar Hb
Iskandar, dkk, 2015	Effect of moringa oleifera leaf extracts	Menilai efek ekstrak daun kelor dalam mencegah	64 wanita hamil	RCT	Ekstrak daun kelor dapat mempertahankan kadar

Makassar, Indonesia	supplementation in preventing maternal anemia and low birth weight	anemia dan berat lahir rendah			ferritin serum sampai 50 %. Berat lahir rendah tidak ditemukan pada wanita hamil yang mendapat ekstrak daun kelor
Khuzaimah, dkk, 2015 Takalar, Indonesia	Effect of honey and moringa oleifera leaf extracts supplementation for preventing DNA damage in passive smoking pregnancy	Mengetahui efek penyediaan antioksidan natural (madu dan ekstrak daun kelor) dalam melawan stres oksidatif dan kerusakan DNA pada wanita hamil yang menjadi perokok pasif	80 wanita hamil	RCT	Terdapat efek yang signifikan pada pemberian madu dan ekstrak daun kelor dalam mencegah kerusakan DNA pada wanita hamil perokok pasif
Zakaria, dkk, 2016 Maros, Indonesia	Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kuantitas dan kualitas air susu ibu (ASI) pada ibu	Menilai efek dari ekstrak daun kelor terhadap kuantitas dan kualitas ASI pada ibu menyusui	70 ibu menyusui	Double blind RCT	Pemberian ekstrak daun kelor dan tepung kelor dapat meningkatkan volume ASI, peningkatan volume ASI

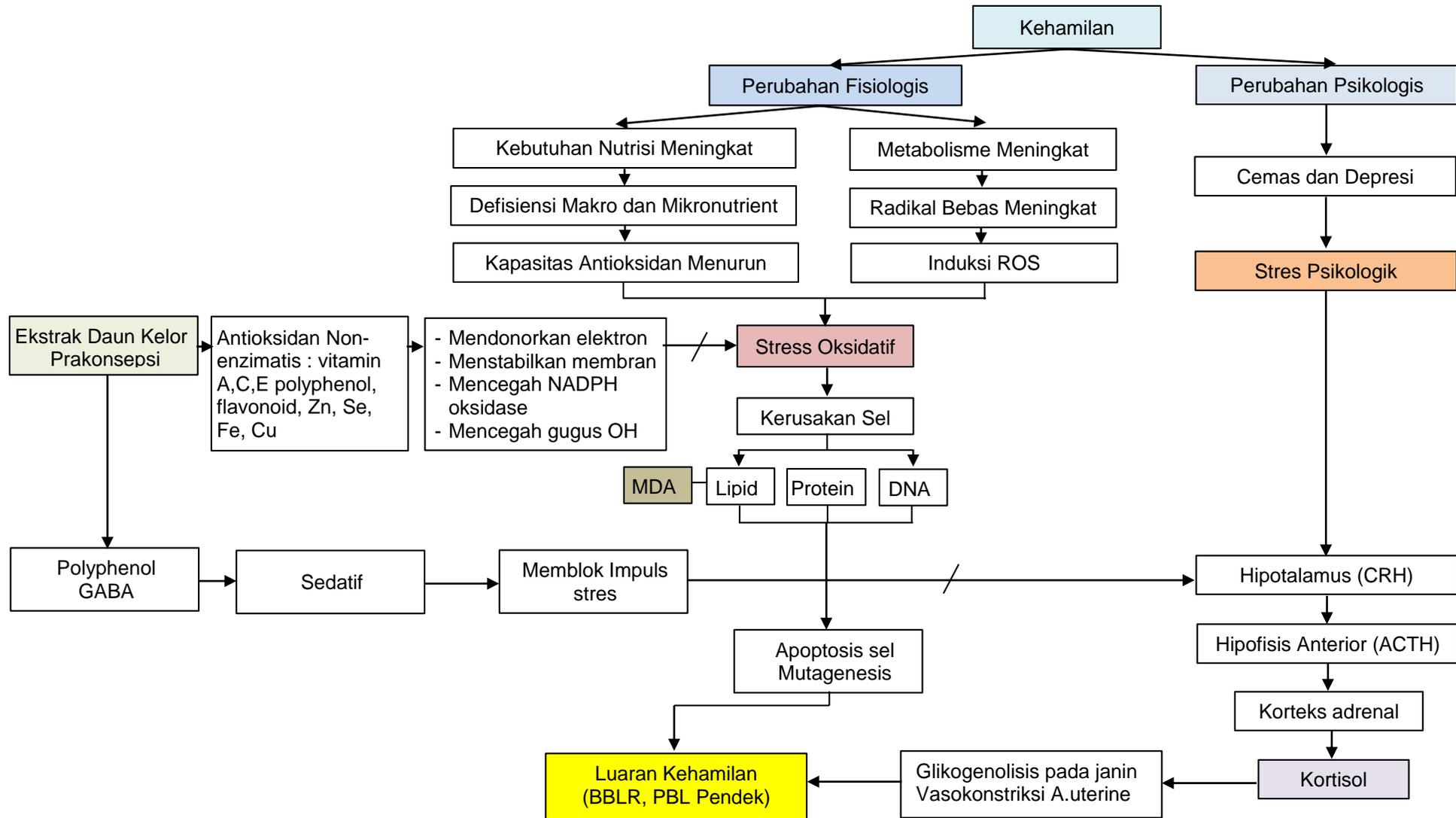
	menyusui bayi 0-6 bulan				lebih tinggi pada kelompok yang mendapat ekstrak daun kelor disbanding tepung kelor, tetapi tidak berpengaruh terhadap kualitas ASI (besi, vitamin C dan vitamin E)
Florensia, dkk, 2020 Takalar, Indonesia	The effect of moringa oleifera leaves plus royal jelly supplement on cortisol hormone and stress levels on anemia of pregnant women in Takalar regency	Menentukan efek ekstrak daun kelor tambah royal jelly pada tingkat stres dan kadar kortisol pada wanita hamil anemia	44 wanita hamil	Double blind RCT	Meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada stres dan kadar kortisol ($P>0,05$) tetapi dapat disimpulkan bahwa penurunan daun kelor dan royal jelly lebih besar dibandingkan royal jelly

Zakiah, dkk, 2020 Takalar, Indonesia	The effect of giving the supplement of kelor leaves (moringa oleifera leaves) plus royal jelly to malondialdehyd levels in anemic pregnant women in Takalar district	Menentukan efek suplementasi ekstrak daun kelor plus royal jelly pada kadar MDA pada wanita hamia anemia	45 wanita hamil	RCT	Terdapat penurunan kadar MDA setelah intervensi. Grup yang mendapat ekstrak daun kelor dan royal jelly memiliki signifikan efek dibandingkan grup ekstrak daun kelor dan placebo
Nadimin, dkk, 2020 Makassar, Indonesia	A comparison between extract moringa oleifera and iron tablet on prevention low birth weight in pregnant mothers in Makassar, Indonesia	Membandingkan efek ekstrak daun kelor dan zat besi terhadap berat badan lahir rendah	Wanita hamil	Double blind RCT	Suplementasi ekstrak daun kelor memiliki efek yang sama dengan pemberian suplementasi IFA terhadap insidens berat lahir rendah
Mandasari, dkk, 2020 Takalar,	The effect of giving extracted moringa oleifera leaves plus royal jelly supplement on	Menentukan efek pemberian ekstrak daun kelor plus royal jelly pada wanita hamil	63 wanita hamil anemia	Double blind RCT	Ekstrak daun kelor plus royal jelly lebih efektif terhadap peningkatan berat

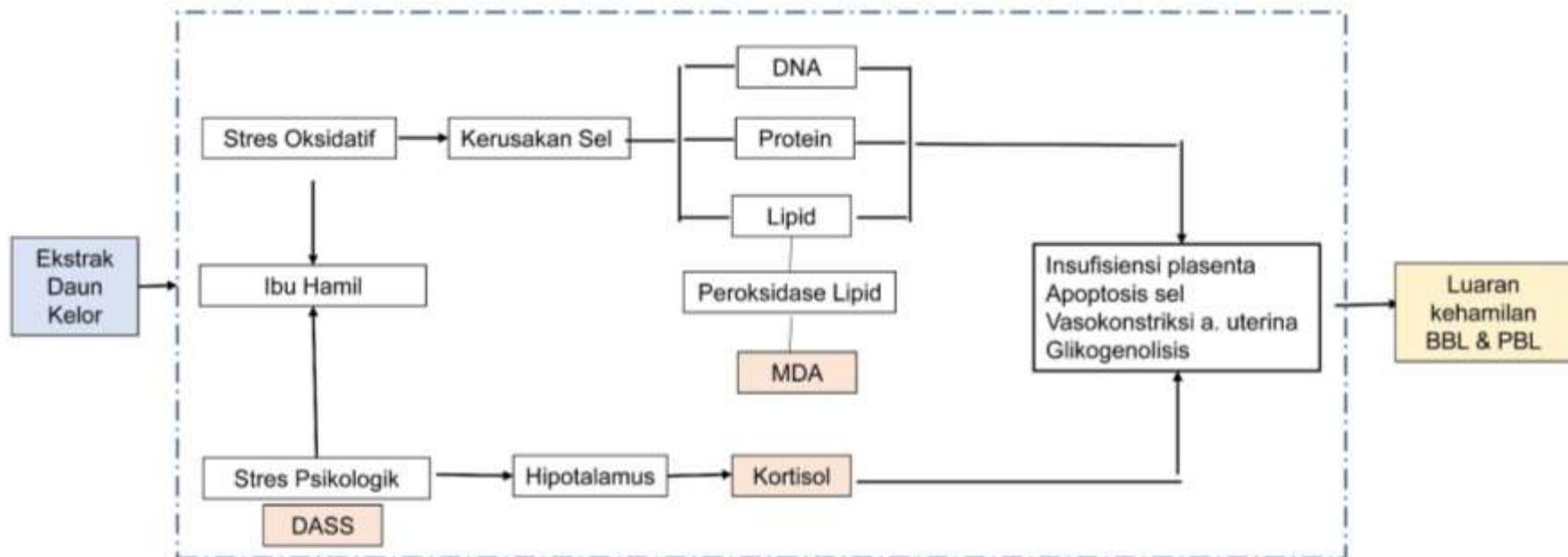
Indonesia	infant weight and length of new born of anemia pregnant woman in Takalar distrct	terhadap berat dan panjang lahir bayi pada wanita hamil anemia di kabupaten Takalar			dan panjang lahir bayi pada wanita hamil anemia
Mustapa, Y., dkk, 2020 Gorontalo, Indonesia	The effect of moringa oleifera to hemoglobin levels of preconception women in the health center Tibawa district Tibawa, Gorontalo	Menilai efek pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar hemoglobin wanita prakonsepsi	44 wanita hamil	Double blind RCT	Terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun kelor yang lebih efektif terhadap kadar Hb dibandingkan MMN
Hadju, V., dkk, 2020 Makassar, Indonesia	Moringa oleifera leaf powder supplementation improved the maternal health and birth weight: a randomized controlled trial in pregnant women	Menilai efek tepung daun kelor terhadap kesehatan ibu dan berat lahir	Wanita hamil anemia	RCT	Pemberian 2 gram tepung daun kelor per hari selama 2 bulan selama trimester 3 efektif dalam memperbaiki indikator status kesehatan dan meningkatkan berat badan lahir bayi pada wanita hamil anemia

Kumalasari, F., dkk, 2021 Maros, Indonesia	The effect of giving moringa honey on stress and cortisol levels in pregnant women in Maros regency	Menguji efek pemberian madu kelor terhadap stress dan kadar kortisol pada wanita hamil	40 wanita hamil	RCT	Pemberian madu kelor pada wanita hamil memiliki dampak yang besar dalam menurunkan stres dan kadar kortisol
Basri, H., dkk, 2021 Jeneponto, Indonesia	Effect of moringa oleifera supplementation during pregnancy on the prevention of stunted growth in children between the ages of 36 to 42 months	Menilai efek intervensi kelor selama kehamilan terhadap insidens stunting pada anak usia 36 sampai 42 bulan	Wanita hamil dan anak usia 36-42 bulan	RCT	Pemberian ekstrak kelor selama kehamilan mencegah insidens stunting pada anak

E. Kerangka Teori



F. Kerangka Konsep



Keterangan

- Variabel bebas
- Variabel terikat
- Variabel antara/terikat
- Variabel antara

G. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat risiko ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap kadar MDA wanita hamil.
2. Terdapat risiko ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap kadar Kortisol pada wanita hamil.
3. Terdapat risiko ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir).
4. Terdapat risiko kadar MDA terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir) pada kelompok ibu hamil yang menerima suplementasi ekstrak daun kelor sejak masa prakonsepsi.
5. Terdapat risiko kadar Kortisol terhadap luaran kehamilan (berat badan lahir dan panjang badan lahir) pada kelompok ibu hamil yang menerima suplementasi ekstrak daun kelor.

H. Definisi Operasional dan Cara Pengukuran variabel

Tabel 8. Definisi operasional dan cara pengukuran variabel

Variabel	Definisi Operasional	Metode Pengukuran	Skala Ukur	Hasil Ukur
Stres	Stres adalah perasaan tertekan yang merupakan respon tubuh terhadap stressor. Diukur menggunakan kuesioner Depression Anxiety Stress Scales (DASS). Skala stres menggunakan poin nomor 1,6,8,11,12,14,18,22,27,29,32,33,35 dan 39.	Wawancara	Rasio	Normal : < 10 Tinggi : ≥ 10
Kadar kortisol	Kortisol adalah hormon yang dihasilkan oleh korteks adrenal yang diukur melalui saliva ibu hamil pada pagi hari jam 07.00-12.00	Pengambilan saliva kemudian diukur dengan metode ELISA	Rasio	Rendah : < 87 nmol/ml Tinggi : ≥ 87 nmol/ml
Kadar MDA	MDA adalah senyawa yang merupakan	Pengambilan darah vena	Rasio	Rendah : < 49,1 nmol/ml

	produk akhir peroksidase lipid yang diukur melalui serum ibu.	kemudian diukur dengan menggunakan metode ELISA		Tinggi : $\geq 49,1$ nmol/ml
Berat badan lahir	Berat badan lahir bayi yang ditimbang dalam waktu 1 jam pertama setelah lahir	Menggunakan <i>Baby Scale</i> GEA dan dicatat dalam satuan gram	Rasio	Normal : ≥ 2500 gram BBLR : < 2500 gram
Panjang badan lahir	Panjang badan lahir bayi yang diukur dalam waktu 1 jam pertama setelah lahir	Menggunakan <i>Baby Length Board</i> dan dicatat dalam satuan sentimeter	Rasio	Normal : ≥ 48 cm Pendek : < 48 cm